



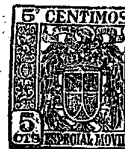
963882

263882

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
NORDMARK-WERKE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNK
TER HAFTUNG, de nacionalidad alemana, do-
miciliada en HAMBURG 21, Humboldtstrasse,
54a, (Alemania); por: "PROCEDIMIENTO PARA
LA ELABORACION DE 2-AMINO-OXAZOLES".-

... ..

Los 2-amino-oxazoles han despertado últimamente un gran interes. R. GOMPPER y F. EFFENBERGER (Chem.Ber. 92, 1928 (1959)) prepararon los citados productos de 2-clor-oxazoles con aminas primarias y secundarias, si bien no lograron la reacción con amoníaco para llegar a los 2-amino-oxazoles más que en una medida muy reducida, por lo que la combinación perseguida pudo ser aislada solamente como combinación de acetilo. La reacción de α -halogencetonas con urea en dimetilformamida (R.GOMPPER y O.CHRISTMANN, Chem.Ber.92, 1944 [1959]) significó un avance. De todos modos, por este procedimiento, los 2-amino-oxazoles 4.5-sustituidos pudieron ser obtenidos unicamente a partir de α -bromcetonas. Pero el 4,5-dimetil-2-amino-oxazol es precisamente de importancia como material de partida para el

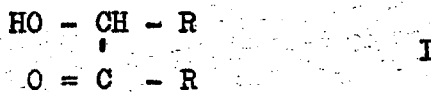


263882

15 p-amino-benzolsulfonil-2-amino-4.5-dimetiloxazol conocido
como medio bacteriostático. Es evidente que el empleo de
la γ -brombutanona necesaria para la obtención de 4.5-dime-
til-2-amino-oxazol representa un gran obstáculo para un pro-
cedimiento técnico debido a la inestabilidad de esta sustan-
20 cia y a sus desagradables efectos fisiológicos.

Se ha descubierto que se pueden obtener 2-amino-
oxazoles en forma técnicamente sencilla y con un rendimiento
sorprendentemente bueno si se hace reaccionar cianamida o
una sal monoalcalina o dialcalina o alcalinotérrica de la
25 cianamida en un medio alcalino, neutral o ácido, o un deri-
vado de cianamida, en el que un átomo H del grupo NH_2 está
sustituido por un resto benzolsulfonil, en un medio ácido
con una α -oxicetona.

Como α -oxicetonas se emplean, por ejemplo, combina-
30 ciones de la fórmula general I



35 en donde ambas R figuran para restos idénticos o
diferentes de alquilo, cicloalquilo, aralquilo o
arilo, los cuales pueden estar eventualmente sus-
tituidos por grupos hidroxilo o alcoxi, o una
R tiene el significado indicado y, la otra R,
significa hidrógeno.



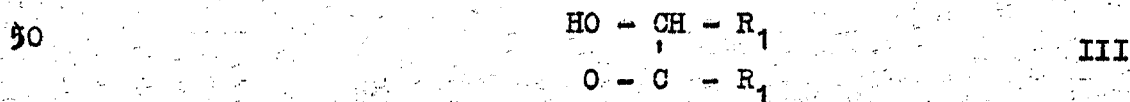
263882 9 EME

40 Si se emplean las α -oxicetonas de la fórmula general I, se obtienen los 2-amino-oxazoles de la fórmula general II



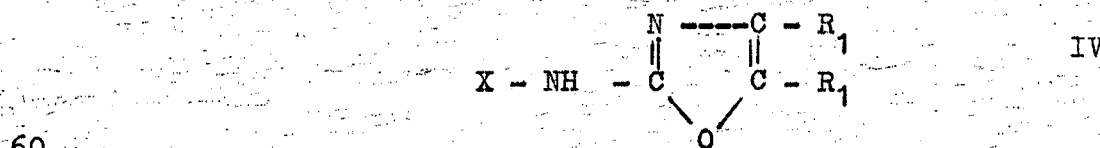
45 en donde ambas R tienen el mismo significado que en la fórmula I, y X figura para hidrógeno o para un resto de benzolsulfonilo eventualmente sustituido.

De preferencia se emplean las α -oxicetonas de la fórmula general III como productos de partida



55 en donde ambas R_1 figuran para restos idénticos o diferentes de alquilo, cicloalquilo, aralquilo, o arilo, los cuales pueden estar eventualmente sustituidos por grupos hidroxilo o alcoxi.

En este caso se obtienen con buen rendimiento los 2-amino-oxazoles de la fórmula general IV



60 en donde R_1 y X tienen el mismo significado que en la fórmula III y en la fórmula II respectivamente.



65

Como restos de benzolsulfonilo se emplean de preferencia los restos de benzolsulfonilo que en la posición p correspondiente al sulfogruppo, llevan el grupo amino o, un resto traspasable a este grupo amino. Como restos alquilo se emplean de preferencia los que contienen 1 - 6 átomos C. Como resto aralquilo se emplea de preferencia el resto benzilo y, como resto arilo el resto fenilo.

70

Si hay que trabajar en un medio ácido, a veces conviene introducir un exceso de ácido. La adición de ácido puede variarse dentro de amplios límites, por ejemplo se pueden emplear la cantidad de ácido que corresponde estequiométricamente a la sal de calcio introducida del derivado de cianamida sustituido, con lo cual el derivado de cianamida libre sustituido por ejemplo la p-acetilamino-benzolsulfonil-cianamida, se presenta con el pH específico de acidez. Pero también se puede trabajar con un considerable exceso de ácido, con lo que, por ejemplo al final de la reacción, existe un ácido

75

6n que corresponde, por ejemplo, a un ácido clorhídrico aproximadamente al 20%. La reacción se hace convenientemente en un diluyente, pudiendose emplear como tal, con buen éxito, tanto agua como disolventes orgánicos miscibles con agua. La reacción se lleva a cabo a temperaturas medias, de preferencia entre

80

0 y 100°. Esta reacción se realiza convenientemente a unos 35 - 80°C. La relación molar asciende convenientemente hasta alrededor de 1 : 1, si bien los productos finales deseados se obtienen igualmente si se emplea un producto de partida en exceso. La preparación se realiza según métodos corrientes.

85



263882

90 Aquí por la inestabilidad de algunos de los 2-amino-oxazo-
les obtenidos de esta manera parece ser aconsejable aislar
con ácidos, no las bases libres, sino las sales constante-
mente estables. Las sustancias de las fórmulas generales
95 II y IV son por sí mismas medicamentos, o bien sirven de
productos intermedios para la preparación de estos medi-
camentos.

El procedimiento según el invento se puede reali-
zar en una forma técnica particularmente ventajosa, asocian-
do técnicamente la elaboración de las α -oxicetonas a su
100 preparación en el sentido del invento, de manera que las
 α -oxicetonas sean elaboradas a partir de sustancias de
partida apropiadas para ello, y tratadas sin aislamiento
en el sentido del procedimiento según el invento. Por ejem-
plo la elaboración de las α -oxicetonas se puede hacer re-
105 duciendo parcialmente 1.2-dicetonas o fijando agua en etnil
carbinoles adecuadamente sustituidos, o hidrolizando α -
clorcetonas o α -aciloxicetonas, y continuando luego el tra-
tamiento de las soluciones obtenidas, sin aislamiento de las
 α -oxicetonas, en el sentido del invento. El traspaso de las
110 α -oxicetonas obtenidas a partir de los productos de partida
a los 2-amino-oxazoles puede hacerse simultáneamente con la
formación de las α -oxicetonas, o a continuación de esta
formación de α -oxicetonas.

Los siguientes ejemplos explican el procedimiento
115 sugerido por el invento:



263882

Ejemplo 1

Una solución de 51,1 g de cianamida en 150 cm³ de agua se mezcla con 71,4 g de acetoina (metil-acetil-carbinol). Se calienta con agitación simultánea hasta que se disuelve la acetoina. La reducción que se produce después de la disolución de la acetoina a unos 40° es exotérmica. La temperatura se mantiene entre 40 y 45° hasta que disminuye la reacción mediante la pertinente refrigeración, y seguidamente se conserva la solución durante la noche a temperatura ambiente. Se mezcla con el mismo volumen de lejía de sosa al 10% y se extrae a fondo con cloruro de metileno, Se filtran los extractos reunidos de cloruro de metileno y se agitan con un poco de sulfato de magnesio. Después de la evaporación del cloruro de metileno queda el 2-amino-4,5-dimetiloxazol en cristales ligeramente amarillentos con un punto de fusión impreciso entre 78 y 91°. Se puede depurar la sustancia por sublimación al vacío o por recristalización a partir de benzol, y se la obtiene entonces en cristales incoloros. La sustancia es inestable. Rendimiento = 86,8% del teórico.

Ejemplo 2

La solución de cloruro de metileno del 4,5-dimetil-2-amino-oxazol obtenida según el invento en el ejemplo 1 se concentra después del filtraje y del secado, con sulfato de magnesio hasta 300 - 500 cm³. Después enfriando y agitando simultáneamente se introduce cloruro de hidrógeno seco en la solución. El hidrocioruro de la base cristaliza en cristales



incoloros.

Rendimiento: 102,5 g = 85,1% calculado en acetoina.

145 La sustancia es bastante pura para su tratamiento ulterior, por ejemplo, en 2-sulfa-4,5-dimetil-oxazol. Se la puede recrystalizar a partir de isopropanol. Punto de fusión: impreciso hacia 250° bajo descomposición. Picrato, punto de fusión 216 - 219 ° con descomposición.

150 Al contrario que la base libre, las sales del 4,5-dimetil-2-amino-oxazol, así como sus soluciones, son estables en agua o alcoholes.

155 Si al igual que en el ejemplo 1, se hacen reaccionar 42 g de cianamida con 88 g de acetoina y se obtiene el hidrocioruro de la base, resultan entonces 131,2 g = 88,5% del teórico de hidrocioruro de 2-amino-4,5-dimetil-oxazol.

Ejemplo 3

160 8,8 g de acetoina y 4,2 g de cianamida se hierven por reflujo en 40 cm³ de metanol durante 6½ horas. Después de la evaporación del metanol, el 4,5-dimetil-2-amino-oxazol cristaliza en cristales ligeramente amarillentos. De ahí por solución en cloruro de metileno según el ejemplo 2 se puede obtener el hidrocioruro. Rendimiento = 51% del teórico.

165 Se obtienen así mismo el 4,5-dimetil-2-amino-oxazol si se hierven por reflujo 8,8 g de acetoina y 6,4 g de cianamida monosódica durante una hora con 40 cm³ de metanol, o bien 8,8 g de acetoina y 8,6 g de cianamida disódica en 40 cm³ de metanol durante 30 minutos si se acidula seguidamente la mezcla con ácido clorhídrico, se evapora el metanol, se disuelve el



2338829

residuo en agua, se alcaliniza la solución y, según se explica en el ejemplo 1, se extrae con cloruro de metileno.

170

Ejemplo 4

175

450 cm³ de un extracto acuoso de nitruro cálcico conteniendo 38,1 g de cianamida cálcica (Ca (NH-C≡N)₂) se remueven a una temperatura entre 40 y 50°C durante 2 horas con 55,0 g de acetona. Seguidamente se les deja reposar durante la noche a 25°C, se aspira el hidróxido cálcico, y del filtrado se precipita el calcio con carbonato sódico con ácido se gradúa luego en pH 5, se concentra al vacío hasta unos 50 cm³, se mezcla con 30 g de hidróxido sódico, se disuelve en 100 cm³ de agua y se extrae a fondo con cloruro de metileno. De la solución de cloruro de metileno se obtienen, según ejemplo 2, 81,2 g de hidrocloreuro de 4,5-dimetil-2-amino-oxazol.

180

Ejemplo 5

185

100 cm³ de solución acuosa de 26,2 g de cianamida se mezclan con 55,0 g de acetona. A continuación, removiendo al mismo tiempo, se agregan 60 cm³ de un ácido clorhídrico al 36%. La acetona se disuelve bajo un fuerte calentamiento. Por refrigeración se mantiene la temperatura entre 50 y 60°C y después de disminuir la reacción se deja reposar durante la noche a 25°C. A la solución se le agregan luego 110 g de lejía de sosa al 50%. La base que se separa en forma cristalina se recoge en cloruro de metileno, la solución acuosa separada se satura con cloruro sódico y se la extrae a fondo con cloruro de metileno. De los extractos reunidos de cloruro de metileno se obtienen, según el ejemplo 2, 84,8 g de hidrocloreuro de 4,5-dimetil-2-amino-oxazol.

190

195



253882

Ejemplo 6

200

67 g de p-aminobenzolsulfonilcianamida y 30 g de acetoina se calientan hasta 60°C, removiendolos simultáneamente con 350 cm³ de ácido clorhídrico al 10%. Al cabo de unos 20 minutos se obtiene una solución clara. Después de otros 20 minutos aproximadamente empieza a 60°C una precipitación cristalina. Se enfría bajo remoción simultánea. Se aspira el hidrocioruro cristalino incoloro del 2-aminobenzolsulfonil-2-amino-4,5-dimetil-oxazol, y se le lava, primero con ácido clorhídrico al 10% y, seguidamente, con solución de cloruro sódico al 20%.

205

210

Al hidrocioruro obtenido se le suspende en 600 cm³ de agua y, bajo remoción simultánea, se le mezcla gota a gota con lejía de sosa al 10% hasta obtener un pH de 4 - 5. El p-amino-benzolsulfonil-4,5-dimetiloxazol se precipita en cristales incoloros del punto de fusión de 197 a 199°C. La sal de dietanolamina que cristaliza bien a partir de agua, funde a 144 - 145°C. Rendimiento = 67% del teórico.

Ejemplo 7

215

220

Una mezcla de 129 g de sal cálcica de la p-acetaminobenzolsulfonil-cianamida, 44 g de acetoina, 500 cm³ de agua y 50 g de ácido clorhídrico al 36% se calienta, bajo remoción simultánea, durante 4 horas hasta 60°C. De la solución inicialmente clara se precipitan pronto cristales incoloros del p-acetaminobenzolsulfonil-2-amino-4,5-dimetil-oxazol. Después de 4 horas se aspira en caliente el precipitado cristalino, y se le lava bien con agua caliente. Se obtiene el p-acetaminobenzolsulfonil-4,5-dimetiloxazol en cristales incoloros del



263882

225 punto de fusión de 240 - 242°C con descomposición. Rendimiento 80%.

Del p-acetaminobenzolsulfonil-2-amino-4,5-dimetiloxazol se obtiene la sustancia del ejemplo 6, en forma conocida, por desdoblamiento hidrolítico del grupo acetilo.

230 Ejemplo 8

Una solución de 51 g de cianamida en 165 cm³ de agua se mezcla con una solución de 182 g de fenilacetilcarbinol en 200 cm³ de metanol. Se calienta la mezcla hasta 40 - 45°C, se agregan agitando simultáneamente, 103 cm³ de ácido clorhídrico al 36%. Se produce una reacción exotérmica. Por una refrigeración pertinente se mantiene la temperatura entre 40 y 45°C y se conserva la mezcla, una vez terminada la reacción, durante la noche a 25°C. Al día siguiente se evapora el metanol y se alcaliniza el residuo de la destilación con una solución de 57 g de hidróxido sódico en 100 cm³ de agua. La masa espesa se agita con cloruro de metileno, se lava la solución de cloruro de metileno una vez con agua y se la seca con sulfato de magnesio. Después de la concentración se obtienen en la nevera cristales casi incoloros del 2-amino-4-metil-5-feniloxazol del punto de fusión de 156 - 160°C.

Punto de fusión del hidrocioruro: 238 - 241°C, bajo desprendimiento de gas.

Ejemplo 9

250 Una solución de 129 g de la sal cálcica de la p-acetaminobenzol-sulfonilcianamida en 500 cm³ de agua se echa en una solución de 75 g de fenilacetilcarbinol en 100 cm³ de metanol.



263882

255

Se calienta la mezcla hasta 60° y removiendo al mismo tiempo, se agregan 43 cm³ de ácido clorhídrico al 36%. Se produce una reacción exotérmica. Por una refrigeración pertinente se mantiene la temperatura entre 60 y 70°. El producto de la reacción se precipita de ahí, por de pronto, como aceite, el cual solidifica paulatinamente en forma cristalina. Se calienta la mezcla reaccionante durante 4 horas hasta 60°. Se aspira entonces en caliente la masa cristalina precipitada y se la lava bien con agua caliente. Rendimiento = 88,9% del teórico.

260

265

Para la depuración se recristaliza a partir de una mezcla de dimetilformamida y agua 5 : 1. El p-acetamino-benzolsulfonil-2-amino-4-metil-5-fenil-oxazol se obtiene así en cristales incoloros, los cuales funden entre 260 - 264° bajo desprendimiento de gas.

270

Para el desdoblamiento del grupo acetilo se hierve la sustancia anterior con una cantidad 6 veces mayor de lejía de sosa al 10% durante 30 minutos por reflujo. El p-aminobenzolsulfonil-2-amino-4-metil-5-fenil-oxazol cristaliza de la solución, durante la neutralización, en cristales de tonalidad ligeramente amarilla.

275

Para la depuración la sal de etanolamina del mencionado derivado de la sulfonamida se puede recristalizar a partir de agua. La sal de etanolamina forma cristales incoloros del punto de fusión de 210 - 213°. De ella se obtiene, por procedimiento habitual, el 2-(p-aminobenzolsulfonil)-amino-4-metil-5-fenil-oxazol en



253 832 - 9 ENE

cristales incoloros del punto de fusión de 266 - 269°,

280 Ejemplo 10.

50,0 g de benzoina se agitan en 300 cm³ de etanol. A la mezcla se agregan 63,0 g de sal cálcica de la p-acetaminobenzolsulfonilcianamida disueltos en 340 cm³ de agua caliente. Se calienta la mezcla hasta 60° removiendola al mismo tiempo y se la deslíe con 150 g de ácido clorhídrico al 36%. Después de ir disminuyendo la tonalidad térmica se calienta bajo remoción simultánea durante 1 hora por reflujo, se filtra para separar las partes no disueltas y se coloca el filtrado en la nevera para su recristalización. Se aspira la masa cristalina precipitada y se la lava con una mezcla de etanol/agua 1 : 1.

El producto obtenido se suspende en 4 litros de agua y, bajo remoción simultánea, se la deslíe con lejía de sosa hasta un pH de 10 - 11. Se aspira la benzoina insoluble que no ha reaccionado y se gradúa el filtrado, bajo remoción simultánea, con ácido acético diluido en pH 5. El 2-(p-acetaminobenzolsulfonil)-amino-4,5-difeniloxazol se precipita así en forma de una masa muy fina difícilmente filtrable. Después de la adición de una pequeña cantidad de ácido acético glacial se conglera el precipitado y entonces se le puede filtrar ya perfectamente.

Para el desdoblamiento del grupo acetilo se hierve por reflujo la sustancia obtenida durante 30 minutos con una cantidad 10 veces mayor de lejía de sosa al 4%. Se diluye con un volúmen de agua 10 veces mayor, se gradúa hasta pH 10, se



26388

19 EWL

305 trata con carbón activo y se gradúa al filtrado en caliente en pH 5. El 2-(p-aminobenzolsulfonil)-amino-4,5-difeniloxazol se precipita así en forma de jarabe que, al enfriarse, solidifica en forma cristalina. Para la depuración se recristaliza a partir de mucho benzol. El 2-(p-aminobenzolsulfonil)-amino-4,5-difeniloxazol funde entre 202 - 204°.

310

Ejemplo 11

15,5 kg (0,03 moles) de la sal cálcica de la p-acetaminobenzolsulfonilcianamida técnica se disuelven en agua hirviendo, se depuran con 0,2 kg de carbón descolorante y, a 50°, se deslien con 4,4 kg (0,05 moles) de acetoina. A continuación, a 50° se introducen, agitando al mismo tiempo, 6,1 kg (0,06 moles) de ácido clorhídrico concentrado. Al cabo de unas horas se filtra, se lava y se seca. 13,84 kg = 89,6% p-acetilaminobenzolsulfonil-2-amino-4,5-dimetiloxazol. Por hidrólisis en lejía de sosa al 10% ($\frac{1}{2}$ hora de ebullición), depuración con carbón a 90° y pH 9,1 en solución aproximadamente al 6% y por precipitación a pH 5,5, se obtienen 9,02 kg = 67,6% de p-aminobenzolsulfonil-2-amino-4,5-dimetiloxazol.

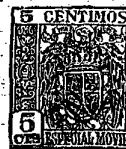
315

320

Ejemplo 12

50 g de granulados de cinc se echan en un balón de tres tubuladuras provisto de agitador, refrigerador de reflujo, embudo cuentagotas y termómetro, con 200 cm³ de ácido clorhídrico al 10% a 60°. Se echan en el embudo cuentagotas 21,5 g ($\frac{1}{4}$ mol) de diacetil y, removiendo bien al mismo tiempo se agregan al ácido clorhídrico sendas $\frac{1}{4}$ partes del diacetil

330



203882

335 en el transcurso de 5 minutos a 60°, Una vez concluida la adición se sigue removiendo todavía durante 5 minutos y la solución obtenida se vierte para separarla del cinc. A la solución vertida se le agrega, removiendo al mismo tiempo, a
340 60° una solución de 51,6 g (0,1 mol) de sal cálcica de la p-acetaminobenzolsulfonilcianamida en 200 cm³ de agua y 20 cm³ de ácido clorhídrico concentrado. Se produce una reacción de desarrollo exotérmico durante la que la temperatura se mantiene por refrigeración en unos 60°. El 2-(p-acetaminobenzol-sulfonilamino)-4,5-dimetiloxazol se separa luego de la solución por cristalización. Se aspiran los cristales en caliente a 60° después de remover durante 1 hora y se les lava con agua templada. Se puede recrystalizar la sustancia a partir de dimetilformamida-agua 1 : 2. Entonces
345 funde hacia 240° bajo descomposición; rendimiento 38,2 g.

Por hidrolisis alcalina se obtiene de ahí el 2-(p-aminobenzolsulfonilamino)-4,5-dimetiloxazol del punto de fusión de 197 - 199°

Ejemplo 13

350 En un balón de tres tubuladuras de 1 litro provisto de agitador, refrigerador de reflujo, embudo cuentagotas y termómetro, se echa una mezcla de 10 g de sulfato de mercurio, 500 cm³ de agua y 50 cm³ de ácido sulfúrico al 96%. A la mezcla se agregan a gotas 17,5 g de metil-etinil-carbinol (0,25 mol) en el transcurso de 1 hora, a 55 - 60°, agitando bien al mismo tiempo, se añaden seguidamente a la mezcla
355



263882

360 5 g más de sulfato de mercurio y después en el transcurso de 1 hora, otros 17,5 g de metil-etinil-carbinol. Después de una nueva adición de 5 g de sulfato de mercurio se remueve la mezcla durante 2 horas a 55 - 60° y, a continuación, se la filtra (solución I).

365 Entretanto se prepara una solución de 129,5 g (1/4 mol) de la sal cálcica de p-acetaminobenzol-sulfonilcianamida en 500 cm³ de agua, se deslie la solución, agitando y enfriando al mismo tiempo, con 25 g de ácido sulfúrico al 96%, al que previamente se ha diluido hasta un ácido al 60%, y se la filtra para separarla del sulfato cálcico precipitado (filtrado solución II).

370 La solución II calentada hasta 60° se echa en la solución I calentada asimismo a 60°. Se produce una reacción exotérmica de la que el 2-(p-acetaminobenzolsulfonil-amino)-4,5-dimetiloxazol se precipita en forma de jarabe susceptible de cristalizar prontamente a fondo. Después de remover durante 1 hora a 60° se aspira la masa cristalina y se la lava con agua. Después de la recristalización y a partir de dimetilformamida-agua 1: 2, el 2-(p-acetaminobenzolsulfonil-amino)-4,5-dimetiloxazol funde hacia 240° bajo descomposición. Rendimiento 80,0 g.

375 Ejemplo 14

380 En un balón de dos tubuladuras, provisto de agitador y refrigerador de reflujo, se calienta una mezcla de 54,5 g (0,5 mol) de 3-clorbutanon-2 con 50 cm³ de agua y 50 g de bicarbonato sódico durante 5 horas a 100° agitando bien al mismo tiempo.



9 ENVE

Después de cesar el desprendimiento de gas se neutraliza la mezcla con 10 g de ácido clorhídrico al 36%.

385 A la solución obtenida se agrega a 60° una solución de 129,5 g de la sal cálcica de p-acetaminobenzolsulfonilcianamida en 500 cm³ de agua y 160 cm³ de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se calienta fuertemente. Se mantiene la temperatura en 60° por refrigeración, y a esta
390 temperatura se agita la mezcla durante 1 hora. El 2-(p-acetaminobenzolsulfonil-amino)-4,5-dimetiloxazol se precipita en forma de jarabe susceptible de cristalizar prontamente a fondo. Rendimiento 72,2 g. Se puede recrystalizar la
395 sustancia a partir de dimetilformamida-agua 1 : 2. La misma funde entonces hacia 240° bajo descomposición. En lugar del bicarbonato sódico se puede tomar también la cantidad equivalente de carbonato sódico, carbonato cálcico o lejía de sosa al 10%.

Ejemplo 15

400 En un balón de tres tubuladuras, provisto de agitador, refrigerador de reflujo y termómetro se calienta, bajo una buena remoción simultánea, una mezcla de 21,0 g (0,5 mol) de cianamida, 65 cm³ de agua, 53,5 g (0,5 mol) de 3-clorbutanon-2 y 50 g de bicarbonato sódico, durante
405 1½ horas a 60° hasta que cesa el desprendimiento de gas. Después del enfriamiento se la deslija, bajo refrigeración y remoción simultáneas, con 100 g de lejía de sosa al 50% se extrae con cloruro de metileno, se seca la solución de cloruro de metileno después de lavar con un poco de agua



263882

9 ENE

410 con sulfato de magnesio y se la concentra aproximadamente hasta 1/3 del volumen cuando se introduce cloruro de hidrógeno seco en la solución de cloruro de metileno se separa por cristalización el hidrocioruro del 2-amino-4,5-dimetiloxazol. Se le puede recrystalizar a partir de etanol o de isopropanol

415 y funde entonces, bajo descomposición, entre 255 y 260°.

Punto de fusión del picrato: 215 - 218° bajo descomposición.

Ejemplo 16

420 6 g de ácido sulfúrico al 96% se diluyen con 12 cm³ de agua. Después del enfriamiento se agregan 300 cm³ de metanol (solución I).

Se disuelven 39,6 g de feniletinil-carbinol en 300 cm³ de metanol (solución II).

425 En un balón de tres tubuladuras de 1 litro, provisto de agitador, refrigerador de reflujo, embudo cuentagotas y termómetro, se calienta la solución I con 6 g de sulfato de mercurio hasta 55 - 60°, bajo remoción simult'anea. Después se echa gota a gota en la mezcla agitando de paso fuertemente a 55 - 60°, la mitad de la solución II en el transcurso de una hora desde el embudo cuentagotas, se agregan otros 3 g de sulfato de mercurio y seguidamente en el transcurso de otra hora

430 más, la segunda mitad de la solución II bajo las mismas condiciones. Ahora se vuelven a echar en la mezcla otros 3 g más de sulfato de mercurio y 30 cm³ de agua, y se sigue removiendo durante 2 horas a 55 - 60°. Después del enfriamiento se alcaliniza débilmente con lejía de sosa, y se filtra. Al filtrado

435 se le concentra hasta 200 cm³ y, a 40 - 45° y removiendo al mismo tiempo, se le deslíe con una solución de 12,6 g de cianamida en 33 cm³ de agua y se acidula con 25 cm³ de ácido clorg-



263882

440

hídrico al 36%. Se agita durante 1 hora a una temperatura entre 40 y 60°, se evapora el metanol, se alcaliniza fuertemente el residuo de la destilación, se le agita con cloruro de metileno a fondo, se lava la solución de cloruro de metileno con agua y se la seca a continuación con sulfato de magnesio. Por concentración de la solución de cloruro de metileno se obtiene el 2-amino-4-metil-5-fenil-oxazol en láminas de un punto de fusión de 155 - 159°.

445

Ejemplo 17

450

10,7 g (0,1 mol) de 3-clorbutanon(2)
27,2 g (0,2 mol) de acetato sódico cristalizado y 100 cm³ de etanol se ponen a hervir durante 14 horas por reflujo. De esta manera se precipita cloruro sódico. El etanol se destila a continuación a presión normal y el residuo de la destilación se le disuelve con una solución de 25,8 g (0,05 mol) de sal cálcica de la p-acetaminobenzolsulfonilcianamida en 100 cm³ de agua. A la solución se la congoc-acidula débilmente con ácido clorhídrico concentrado, luego se la mezcla con otros 60 cm³ de ácido clorhídrico concentrado y se la calienta durante 2 horas hasta 60°. Después de la neutralización se obtiene una masa cristalina entremezclada con jarabe la cual, después de la hidrólisis alcalina y de la neutralización de la solución de hidrólisis, suministra el 2-(p-aminobenzolsulfonil-amino)-4,5-dimetiloxazol en cristales casi incoloros. Después de la recrystalización a partir de agua caliente empleando carbón activo, se obtienen cristales incoloros del punto de fusión de 196 - 198°.

455

460

465



283882

9 ENI

Ejemplo 18

470 13,9 g de acetato de acetoina se disuelven en una solución de 25,8 g de sal cálcica de la p-acetaminobenzolsulfonilciana-
da en 100 cm³ de agua. Se congo-acidula débilmente la solución
con ácido clorhídrico, se calienta hasta 60° y se añaden
475 otros 40 cm³ de ácido clorhídrico al 36%. Se observa un aumento
de temperatura y al poco tiempo empieza a separarse por cristali-
zación el 2-(p-acetaminobenzolsulfonil)-amino-4,5-dimetiloxazol.
Se conserva durante 1 hora a 60°, se filtra en caliente y
se lava con agua templada. El producto casi incoloro obtenido
funde entre 230 y 235°. Después de la hidrólisis alcalina
se obtiene de ahí el 2-(p-aminobenzolsulfonil)-amino-4,5-dime-
tiloxazol el cual después de la recristalización a partir de
agua hirviendo, funde entre 197 y 199°.

480 Ejemplo 19

13,0 g de acetato de acetoina
4,2 g de cianamida y
25 cm³ de agua se calientan hasta 25° con un pH de 6 - 7,
durante 24 horas. Seguidamente, bajo enfriamiento con hielo, se
485 deslíe la mezcla reaccionante con 50 cm³ de lejía de sosa al
50% y se la extrae a fondo con cloruro de metileno. Se lava
la solución de cloruro de metileno con un poco de agua, se
la seca con sulfato de magnesio y se la concentra aproximada-
mente hasta 1/3 del volúmen. Al introducir cloruro de hidró-
490 geno seco se precipita el hidrocioruro del 2-amino-4,5-dimetil-
oxazol. Se le puede depurar por recristalización a partir de
etanol y funde entonces entre 255 y 258° bajo descomposición.



263882

Ejemplo 20

495 24,5 g (0,1 mol) de 1-clor-1,3-difenil-propanona
(punto fusión a partir de metanol 69 - 71°, preparada por
cloración de dibencilcetona), 10 g (0,1 mol + 20%) bicarbonato
sódico, 50 cm³ de dioxano y 25 cm³ de agua, se calientan bajo
remooción simultánea durante 3 horas por reflujo en un baño de
aceite de 100 - 110°. Se produce un violento desprendimiento
500 de anhídrido carbónico que cesa al cabo de tres horas. Al enfri-
arse se precipita un producto semisólido de la reacción. Se
vierte la solución que queda encima, se lava con agua y se disuelve
ve dicho producto en 500 cm³ de etanol caliente. La solución
de etanol caliente a 60° se remueve con una solución de 25,8 g
505 (0,05 mol) de la sal cálcica de la p-acetaminobenzolsulfonilciana-
mida en 100 cm³ de agua a 60° y, a continuación, con 25 cm³ de
ácido clorhídrico al 36%. Se remueve a 60° durante 3 horas, se
enfria, se filtra una pequeña cantidad de las impurezas precipi-
tadas y se trata el filtrado con carbón activo. Después de la
510 destilación del etanol se precipita el producto reaccionante
impurificado por jarabe. Después de permanecer un día en la
nevera se separa el sedimento de la solución acuosa, se le
lava con agua y seguidamente se le extrae con metanol, en el
que la impureza untuosa se disuelve fácilmente y, el 2-(p-aceta-
515 minobenzolsulfonil)-amino-4-bencil-5-fenil-oxazol, se disuelve
con dificultad. Después de la aspiración y del lavado con meta-
nol se puede recrystalizar a partir de ácido acético glacial.
El 2-(p-acetaminobenzolsulfonil)-amino-4-bencil-5-fenil-oxazol
forma cristales incoloros, los cuales funden entre 237 y 239°
520 bajo desprendimiento de gas.



263882

525 Para el desdoblamiento del grupo acetilo se hierve durante 45 minutos con una cantidad 40 veces mayor de lejía de sosa al 5%. En el enfriamiento la sal sódica del 2-(p-aminobenzol sulfonil-amino)-4-bencil-5-fenil-oxazol se separa por cristalización en forma de cristales incoloros. Después se aspira, se lava con solución fría de cloruro sódico al 20%, se disuelve en agua caliente, se trata la solución con carbón activo y, del filtrado caliente, por neutralización con ácido, se obtiene
530 el 2-(p-aminobenzolsulfonil-amino)-4-bencil-5-fenil-oxazol en cristales incoloros del punto de fusión de 232-233°.

Ejemplo 21

535 Una solución de 165 g de hexin-(3)-diol-(2,5) en 840 cm³ de agua se mezcla, bajo remoción simultánea, con una solución de 10 g de sulfato de mercurio(2) y 25 g de ácido sulfúrico concentrado en 70 cm³ de agua. Bajo refrigeración pertinente se la mantiene en 28 - 30°, y después de haber disminuido la reacción exotérmica se conserva durante 24 horas a 25 - 26°. Después de la neutralización con lejía de sosa se destila el agua al vacío lo más posible. Se remueve el residuo de la destilación con etanol, se le filtra para separarlo de la sal precipitada y del filtrado se separa el etanol por destilación al vacío.
540 Al nuevo residuo oleoso de la destilación se le destila a una presión de 1 - 2 mm. Después de una cabeza de destilación se obtiene a una temperatura del baño entre 130 y 150°, y de un intervalo de ebullición de 89 - 98° y 1,5 - 1 mm, un aceite ligeramente parduzco que se compone de un 66% de hexandiol-(2,5)-on(3).
545



2638829 EML

550 18,5 g del destilado, conteniendo 11,1 g de hexandiol-(2,5)-on-(3) se disuelven en una solución calentada a 60° de 22,2 g de sal cálcica de la p-acetaminobenzolsulfonilcianamida en 100 cm³ de agua, y removiendo al mismo tiempo se les mezcla con 20 cm³ de ácido clorhídrico concentrado. Durante la reacción exotérmica se precipita un aceite. Se mantiene durante una hora en 50 - 60°, luego se enfría, se decanta desde el precipitado, se lava éste con agua y se le disuelve seguidamente en 200 cm³ de lejía de sosa al 15%, Después de la clarificación con carbón activo se calienta durante 28 horas hasta 40°, se deja enfriar y se mezcla con 500 cm³ de solución de cloruro sódico saturado. Se clarifica con carbón activo y se neutraliza el filtrado. El precipitado resultante se trata con ácido clorhídrico diluido. Se filtra la parte no disuelta y se neutraliza el filtrado ácido. El nuevo precipitado se extrae por ebullición con metanol. Una parte del 2-(p-aminobenzolsulfonil)-amino-4-(2'-oxipropil)-5-metil-oxazol queda sin disolver como masa cristalina incolora, y la otra parte se separa por cristalización desde la solución metanólica al permanecer en la nevera. Después de la recristalización a partir de dimetilformamida-agua 1 : 1, la sustancia funde a 241°.

555

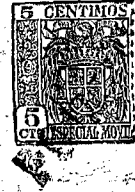
560

565

Ejemplo 22

570 La mezcla reaccionante obtenida después de la reacción de 110 g de alcohol propargílico al 96% en 190 cm³ de agua por adición de 10 g de sulfato de mercurio(2) y 2 g de ácido sulfúrico concentrado, se destila lo más posible en el vacío, de la bomba de chorro de agua. El destilado contiene aproximadamente 60 g de acetol.

575 205 g de sal cálcica de la p-acetaminobenzolsulfonilcianamida se disuelven en 750 cm³ de agua caliente. Se enfría



263882

580 hasta 60° y se mezcla con 200 cm³ de ácido clorhídrico concentrado. A esta solución se agrega, removiendo al mismo tiempo, el destilado anterior, conteniendo 60 g de acetol manteniendo la temperatura entre 50 y 70° por refrigeración. Después de haber disminuido la reacción exotérmica se sigue removiendo durante 1 hora a 60°, se aspira en caliente el 2-(p-acetaminobenzolsulfonil)-amino-4-metil-oxazol separado por cristalización y se le lava con agua caliente.

585 Rendimiento: 184 g, correspondiente al 31,2% calculado en alcohol propérgilico.

590 Para la depuración se suspende en 4,5 l de agua y se disuelve por adición de solución de carbonato sódico al 10%. Se descolora con carbón activo y, por neutralización del filtrado se obtiene la sustancia en cristales incoloros del punto de fusión de 214 - 216°.

595 Para el desdoblamiento del grupo acetilo se disuelve en 900 cm³ de lejía de sosa al 15%, se mantiene la solución durante 24 horas a 40°, se diluye a continuación con 900 cm³ de agua, y con ácido se gradúa la solución en pH 9. Después de la descoloración con carbón activo se neutraliza el filtrado, precipitándose entonces el 2-(p-aminobenzolsulfonil)-amino-4-metil-oxazol en cristales incoloros.

600 Para la depuración se puede recrystalizar a partir de etanol al 50% hirviendo o de agua hirviendo. El 2-(p-aminobenzolsulfonil)-amino-4-metil-oxazol secado a 103° hasta la constancia de peso, forma entonces cristales incoloros del punto de fusión de 191 - 194°.

Ejemplo 23

Si a 26,2 g de pentanol-(2)-on-(3) y 66,2 g de



203887
- 9 ENE -

605 sal cálcica de la p-acetaminobenzolsulfonil-cianamida, disuel-
tos en 240 cm³ de agua, añadiendo 80 cm³ de ácido clorhídrico
concentrado, se les hace reaccionar según las indicaciones
del ejemplo 7, se obtiene el 2-(p-acetaminobenzolsulfonil)-
amino-4-etil-5-metil-oxazol. El producto forma cristales inco-
610 loros, punto fusión 243 - 245°C bajo desprendimiento de gas.
El rendimiento asciende a 68,6 g, correspondientes al 82,7%.

Por hidrólisis alcalina se obtiene de ahí el 2-(p-aminobenzolsulfonil)-amino-4-etil-5-metil-oxazol en cristales incoloros del punto de fusión de 187 - 189°C.

. - . N O T A . - .

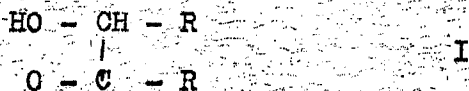
615

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

620

1.- Procedimiento para la elaboración de 2-amino-oxazoles, caracterizado porque a la cianamida o a una sal monoalcalina o dialcalina o alcalinotérrea de la cianamida se le hace reaccionar en un medio alcalino, neutral o ácido o a un derivado de la cianamida, en el que un átomo de hidrógeno del grupo amino está sustituido por un resto benzolsulfonil, en un medio ácido con una α -oxicetona, y al 2-amino-oxazol resultante se le aísla como tal o en forma de una sal
625 ácida o básica.

2.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque como producto de partida se emplea una α -oxicetona de la fórmula general I



630



253882-9

en donde ambas R figuran para restos idénticos o diferentes de alquilo, cicloalquilo, aralquilo o arilo, los cuales pueden estar eventualmente sustituidos, o una R tiene el significado anterior y la otra R, significa hidrógeno,

635

y al 2-amino-oxazol obtenido se le aísla como tal o en forma de una sal ácida o básica.

3.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque como productos de partida se emplea una α -oxicetona de la fórmula general

640

III



en donde ambas R₁ figuran para restos idénticos o diferentes de alquilo, cicloalquilo, aralquilo o arilo, los cuales pueden estar eventualmente sustituidos por grupos hidroxilo o alcoxi,

645

y el 2-amino-oxazol obtenido se le aísla como tal o en forma de una sal ácida o básica

650

4.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque la reacción se hace en presencia de agua, de un disolvente miscible con agua o una mezcla de agua y de semejante disolvente, a temperaturas entre unos 0 - 100°C, convenientemente a unos 35 - 80°C.

655



263882

660

5.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque se emplea un derivado de la cianamida, en el que un átomo de hidrógeno del grupo amino está sustituido por un resto benzolsulfonil, que en la posición p correspondiente al grupo sulfo lleva el grupo amino o un resto traspasable al grupo amino.

665

6.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque se preparan soluciones de α -oxicetonas a partir de las materias de partida apropiadas para ello, y los productos finales, sin aislar las α -oxicetonas de las soluciones, se preparan al mismo tiempo, o a continuación de la formación de las α -oxicetonas en el sentido del procedimiento sugerido por el invento.

670

7.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque las 1.2-dicetonas se reducen parcialmente, o se fija agua en etilcarbinoles suficientemente sustituidos, o se hidrolizan α -clorcetonas o α -aciloxicetonas y a las soluciones obtenidas, sin aislar las α -oxicetonas, se las sigue tratando en el sentido del invento.

675

8.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque como α -oxicetona se emplea acetoina.

680

9.- PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACION DE 2-AMINO-ORAZOLES.

263882



Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva que consta de veintisiete hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, - 9 ENE. 1961

Clayton