



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 268 944 A1

4(51) C 07 D 271/10

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	WP C 07 D / 293 360 5	(22)	01.08.86	(44)	14.06.89
------	-----------------------	------	----------	------	----------

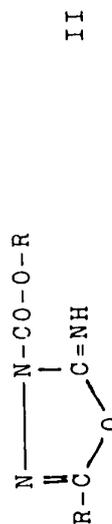
(71)	Pädagogische Hochschule „Dr. Theodor Neubauer“ Erfurt/Mühlhausen, Nordhäuser Straße 63, Erfurt, 5064, DD
------	--

(72)	Just, Manfred, Prof. Dr. sc. nat. Dipl.-Chem.; Ackermann, Roland, Dr. rer. nat. Dipl.-Päd.; Langer, Roselore, DD
------	--

(54)	Verfahren zur Herstellung von 5-substituierten 3-Carbo-(alkyl, aryl)-oxy-1,3,4-oxadiazolin-2-onen
------	---

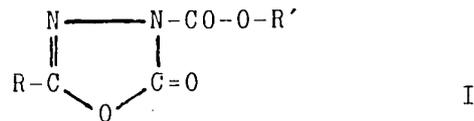
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 5-substituierten

3-Carbo(alkyl,aryl)oxy-1,3,4-oxadiazolin-2-onen der allgemeinen Formel I, in der R, R' = Alkyl oder Aryl bedeuten, indem entsprechende 5-substituierte 3-Carbo(alkyl,aryl)oxy-2-imino-1,3,4-oxadiazoline der allgemeinen Formel II, in der R und R' die o. g. Bedeutung haben, bzw. ihre Salze in saurer Lösung bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C hydrolysiert werden. Ziel der Erfindung ist die Entwicklung eines Verfahrens, das die Nachteile bekannter Methoden vermeidet und die Zielverbindungen einheitlich und mit guten Ausbeuten liefert. Anwendungsgebiet der Erfindung ist die chemische und die pharmazeutische Industrie. Formeln I, II

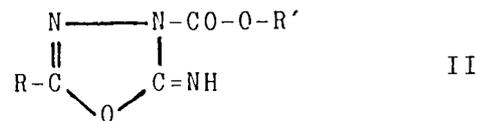


Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von 5-substituierten 3-Carbo-(alkyl,aryl)oxy-1,3,4-oxadiazolin-2-onen der allgemeinen Formel I



in der R, R' = Alkyl oder Aryl bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß 5-substituierte 3-Carbo(alkyl,aryl)oxy-2-imino-1,3,4-oxadiazoline der allgemeinen Formel II



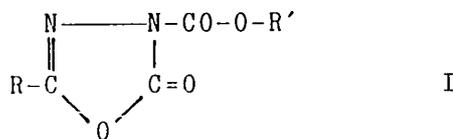
in der R und R' die o.g. Bedeutung haben, bzw. ihre Salze in saurer Lösung bei Temperaturen zwischen 20 und 60 °C hydrolysiert werden.

2. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Hydrolyse in Gemischen von organischen Lösungsmitteln, beispielsweise Methanol, Ethanol, Propanon oder Dioxan, mit verdünnten Mineralsäuren, vornehmlich Salzsäure, durchgeführt wird.

Verfahren zur Herstellung von 5-substituierten  
3-Carbo-(alkyl,aryl)-oxy-1,3,4-oxadiazolin-2-onen

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Herstellungsverfahren für Verbindungen der allgemeinen Formel I,



in der R und R' Alkyl oder Aryl bedeuten.

Anwendungsgebiet ist die pharmazeutische und die chemische Industrie.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es sind vielfältig substituierte 1,3,4-Oxadiazolone bekannt. Sie werden vorwiegend durch Umsetzung entsprechend substituierter Acylhydrazine mit Phosgen hergestellt. Abgesehen davon, daß die Gefährlichkeit bei der Handhabung des Phosgens den Wert dieser Synthesen einschränkt, sind die Produkte der Phosgenierungsreaktionen häufig sehr uneinheitlich. Die Reinigung führt dann zu erheblichen Ausbeuteverlusten.

Über die thermische Zersetzung von 3,5-disubstituierten 2-Nitrosimino-1,3,4-oxadiazolinen sind mit guten Ausbeuten sehr einheitliche Oxadiazolone hergestellt worden („ DE-OS

1 921 502 (1970); DD-PS 63 503 (1968)7.

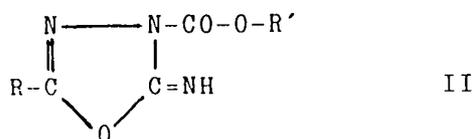
Nachteile dieses Verfahrens sind die Instabilität der Nitrosimine und die Probleme der Nitrosierung. Titelverbindungen sind auf diesem Wege nicht hergestellt worden.

#### Ziel der Erfindung

Die Erfindung hat das Ziel, Verbindungen der Struktur I nach einem Verfahren herzustellen, das die Nachteile bekannter Methoden vermeidet und die Zielverbindungen einheitlich mit guten Ausbeuten liefert.

#### Darlegung des Wesens der Erfindung

Das erfindungsgemäße Verfahren ist dadurch ausgezeichnet, daß 5-substituierte 3-Carbo-(alkyl,aryl)-oxy-2-imino-1,3,4-oxadiazoline der allgemeinen Formel II,



in der R und R' die o.g. Bedeutung haben, bzw. deren Salze, vornehmlich die Hydrochloride, unter bestimmten Bedingungen hydrolysiert werden.

Die aus 5-substituierten 2-Amino-1,3,4-oxadiazolen und Chlorkohlensäureestern leicht zugänglichen Ausgangsverbindungen (II) sind verhältnismäßig instabile Substanzen, die sich in neutralen oder basischen Lösungen unter Bildung der entsprechenden Amino-oxadiazole zersetzen. In mineralsaurer Lösung erfolgt dagegen ohne Angriff der Kohlensäureesterbindung ein hydrolytischer Austausch der Imoniumgruppe gegen Sauerstoff. Das erfindungsgemäße Verfahren wird zweckmäßig in einem Gemisch aus verdünnter Mineralsäure, vornehmlich Salzsäure, und einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel, wie Methanol, Ethanol, Propanon Dioxan o.ä. bei Tempera-

turen zwischen 20 und 60 °C durchgeführt. Während sich im Lösungsmittelgemisch die Ausgangsverbindungen II meist sehr gut lösen, fallen die darin nur wenig löslichen Reaktionsprodukte I in hoher Reinheit und meist gut kristallisiert aus. Die Filtrate können ohne Aufarbeitung und Ausbeuteeinschränkung für mehrere Syntheseansätze verwendet werden.

Es ist nicht erforderlich, die Ausgangsverbindungen vor der erfindungsgemäßen Umsetzung zu reinigen. Wenn das Rohprodukt der Umsetzung von 5-substituierten 2-Amino-1,3,4-oxadiazolen mit Chlorkohlensäureestern mit etwa der dreifachen Menge Methanol oder Ethanol versetzt wird, bleibt nicht umgesetzte 2-Amino-1,3,4-oxadiazol zurück, während das Filtrat das entsprechende 3-Carbo-(alkyl,aryl)-oxy-2-imino-1,3,4-oxadiazolinhydrochlorid enthält. Nach Zugabe etwa des gleichen Volumens 10%iger Salzsäure beginnt dann sofort die Oxadiazolonbildung.

Die Zielverbindungen I werden in guten Ausbeuten erhalten. Sie sind in den meisten organischen Lösungsmitteln gut löslich. Umkristallisiert werden sie zweckmäßigerweise aus Alkoholen oder Alkohol-Wasser-Mischungen. Charakteristisch im IR-Spektrum ist das Auftreten einer starken Bande bei 1750 bis 1800  $\text{cm}^{-1}$  (Ring C=O) und einer starken Bande um 1700  $\text{cm}^{-1}$  (Ester C=C), während bei höheren Wellenzahlen nur sehr schwache C-H Banden vorhanden sind.

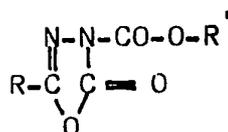
Sie zeigen biologische Aktivität. Vertreter dieser Stoffklasse eignen sich zum Einsatz als Pharmaka oder Wachstumsregulatoren.

#### Ausführungsbeispiel

0,1 Mol eines 5-substituierten 3-Carbo-(alkyl,aryl)-2-imino-1,3,4-oxadiazolinhydrochlorids wird rasch in eine Mischung von 100 ml Ethanol und 100 ml 10%ige Salzsäure gerührt. Dabei wird das Gemisch vorübergehend homogen. Nach etwa 30 min beginnt das Auskristallisieren des Reaktionsproduktes. Nach einigen Stunden wird das 5-substituierte 3-Carbo-(alkyl,aryl)-oxy-1,3,4-oxadiazolin-2-on (I) abgesaugt, mit Wasser gewaschen und anschließend umkristallisiert.

Schmelzpunkte und Ausbeuten der erhaltenen Verbindungen I sind der Tabelle zu entnehmen.

Tabelle



Nr.	R	R'	Fp (°C)	Ausb. (%)
1	Methyl	Ethyl	147-149	55
2	Methyl	Phenyl	106-109	55
3	Benzyl	Methyl	88- 90	62
4	Benzyl	Ethyl	68- 69	61
5	Benzyl	Phenyl	165-168	85
6	Phenyl	Methyl	170-171	75
7	Phenyl	Ethyl	91- 83	75
8	Phenyl	i-Propyl	180-181	85
9	Phenyl	Propyl	110-111	60
10	Phenyl	Butyl	250-251	62
11	Phenyl	Dodecyl	75- 77	63
12	Phenyl	Octadecyl	82- 84	60
13	Phenyl	Benzyl	118-119	57
14	Phenyl	Phenyl	148-149	85
15	Phenyl	2-Tolyl	132-133	91
16	Phenyl	2-Methoxyphenyl	243-246	88
17	Phenyl	4-Nitrophenyl	174-176	90
18	3-Chlorphenyl	Methyl	142-144	87
19	4-Chlorphenyl	Methyl	125-126	82
20	4-Chlorphenyl	Ethyl	Zers.	79
21	4-Chlorphenyl	Phenyl	Zers.	85