



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **273 438 A1**

4(51) C 07 D 271/10

## AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESSEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	WP C 07 D / 317 279 2	(22)	29.06.88	(44)	15.11.89
(71)	Pädagogische Hochschule „Dr. Theodor Neubauer“ Erfurt/Mühlhausen, Nordhäuser Straße 63, Erfurt, 5064, DD				
(72)	Just, Manfred, Prof. Dr. sc. nat.; Seiler, Volker, Dr. rer. nat., DD				
(54)	Verfahren zur Herstellung von 3,5-disubstituierten 2-Imino-1,3,4-oxadiazolinen				

(55) 2-Imino-1,3,4-oxadiazoline, Landwirtschaft, pharmazeutische Industrie, halogenierte Aromaten

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 3,5-disubstituierten 2-Imino-1,3,4-oxadiazolinen der allgemeinen Formel I (s. Formelblatt). Anwendungsgebiete der Erfindung sind die Landwirtschaft und die pharmazeutische Industrie. Erfindungsgemäß werden Verbindungen der allgemeinen Formeln III b. VI (s. Formelblatt) in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise Toluol, mit einem substituierten Halogenaromaten umgesetzt.

Patentanspruch

Verfahren zur Herstellung von 3,5-disubstituierten 2-Imino-1,3,4-oxadiazolinen der allgemeinen Formel I (s. Formelblatt), dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der allgemeinen Formeln III bis VI (s. Formelblatt) in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise wasserfreiem Toluol, 2 bis 4 Stunden unter Rückflußerhitzung mit einem halogenierten Aromaten, vornehmlich substituierten Fluorarenen, umgesetzt werden.

Hierzu 1 Seite Formeln

Verfahren zur Herstellung von 3,5-disubstituierten  
2-Imino-1,3,4-oxadiazolinen

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 3,5-disubstituierten 2-Imino-1,3,4-oxadiazolinen der allgemeinen Formel I (s. Formelblatt).

Anwendungsgebiete der Erfindung sind die Landwirtschaft und die pharmazeutische Industrie.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Verbindungen mit der allgemeinen Formel I, in der  $R^2$  einen Alkylrest bedeutet, sind verhältnismäßig leicht durch Alkylierung von 5-substituierten 2-Amino-1,3,4-oxadiazolen der allgemeinen Formel II (siehe Formelblatt), in der  $R^1$  die o.g. Bedeutung hat, herzustellen [DDR WP 52668].

Die bekannten Methoden zum Einbau eines aromatischen Substituenten in Ringstellung 3 ermöglichen aber nur die Synthese von Verbindungen I, in denen  $R^2$  Phenyl- oder p-Tolylreste bedeuten [DDR WP 52668]. Diese Substituenten sind aber für eine weitere Derivatisierung kaum geeignet. 2-Imino-1,3,4-oxadiazoline mit aromatischen Substituenten, die Nitro-, Halogen-, Carboxy-, Cyano- oder Aminogruppen besitzen, konnten bisher nicht synthetisiert werden.

### Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Synthese neuartiger Derivate des 2-Imino-1,3,4-oxadiazolins, die nach bekannten Verfahren bisher nicht zugänglich sind, aber biologische Aktivitäten zeigen und reaktionsfähige Substituenten am aromatischen Rest in Ringstellung 3 tragen, welche eine weitere, vielfältige Derivatisierung ermöglichen.

### Darlegung des Wesens der Erfindung

Erfindungsgemäß werden Verbindungen der allgemeinen Formeln III bis VI (s. Formelblatt) in einem inerten Lösungsmittel, vornehmlich Toluol, mit Halogenaromaten, die einen oder besser mehrere elektronenziehende Substituenten, vornehmlich Nitro-, Cyano-, Sulfo-, Carboxylgruppen oder Halogen tragen, zu den Verbindungen I umgesetzt. Besonders geeignet sind Fluor-, polynitro-, -nitro-halogen- oder -polyhalogen-aromaten.

Das erfindungsgemäße Verfahren hat den Vorteil, daß auch der Einsatz der nicht isolierten Rohprodukte der Umsetzung von 2-Amino-1,3,4-oxadiazolen der allgemeinen Formel II, (s. Formelblatt) mit Chlortrimethylsilan in Gegenwart von Triethylamin möglich ist. Es ist unabhängig davon, ob das 2-Amino-oxadiazol II mono- oder disilyliert ist (Verbindungen III, IV oder V, VI), bzw. als 5-substituiertes 2-(N,N-Bis-trimethylsilylamino)-1,3,4-oxadiazol V oder als 5-substituiertes 3-Trimethylsilyl-2-trimethylsilylimino-1,3,4-oxadiazolin VI (s. Formelblatt) vorliegt.

Die erfindungsgemäße Umsetzung wird am günstigsten folgendermaßen durchgeführt:

Das bei der Aufarbeitung der Umsetzung vom 5-substituierten 2-Amino-oxadiazolen mit Trialkylchlorosilanen als Rückstand verbleibende silylierte 2-Amino-1,3,4-oxadiazol (eine der Verbindungen III bis VI) wird mit der gesättigten Lösung der äquivalenten Menge des aromatischen Reaktionspartners in einem wasserfreien inerten Lösungsmittel, vornehmlich Toluol, ver-

setzt und unter Feuchtigkeitsausschluß 2 bis 4 Stunden zum Sieden erhitzt.

Aus den disilylierten Verbindungen der allgemeinen Formeln V und VI entstehen zunächst die entsprechenden 3-substituierten 2-(Trimethylsilylimino)-1,3,4-oxadiazoline. Nach dem Abdestillieren des Toluens und Aufnehmen des Rückstandes in wenig Ethanol wird jedoch auch die zweite Trialkylsilylgruppe abgespalten, und es bilden sich die Verbindungen I. Eine Substitution beider Trimethylsilylgruppen der Ausgangsverbindungen V oder VI durch den eingesetzten substituierten Halogenaromaten ist nicht möglich.

Die Verbindungen I werden aus Ethanol oder Essigsäureethylester umkristallisiert. Sie sind lagerbeständig.

Der heterocyclische Ring ist verhältnismäßig stabil, so daß Derivatisierungen nach bekannten Verfahren mit guten Ausbeuten möglich sind.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen I sind als Pflanzenschutzmittel oder als Pharmaka von Bedeutung.

Die Erfindung soll nachstehend an Ausführungsbeispielen näher erläutert werden.

#### Ausführungsbeispiel 1

##### 2-Imino-3-(2,4-dinitro-phenyl)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazolin

(Verbindung VII e)

6,1 g (0,02 mol) 2-(N,N-Bistrimethylsilyl-amino)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazol (Verbindung VI, R' = Phenyl, R<sup>2</sup> = Methyl) werden mit der Lösung von 3,8 g (0,02 mol) 2,4-Dinitro-fluorbenzen in 50 ml wasserfreiem Toluol versetzt und 2 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Danach wird der größte Teil des Lösungsmittels abdestilliert. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag scharf abgesaugt und mit wenig eisgekühltem, wasserfreiem Toluol gewaschen.

Es werden 6,5 g (82% der Theorie) des sehr hydrolyseempfindlichen 2-(N-Trimethylsilyl-imino)-3-(2,4-dinitro-phenyl)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazolins isoliert; IR: 1813, 1767, 1600 cm<sup>-1</sup>.

Zur Weiterverarbeitung wird diese Zwischenverbindung mit 10 ml Ethanol versetzt und kurz erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag abgesaugt und mit wenig kaltem Ethanol gewaschen. Das erhaltene Rohprodukt ist bereits ausreichend rein. Es kann ggf. aus Ethanol oder Essigsäureethylester umkristallisiert werden.

Die Herstellung der Verbindung VII e kann ohne Verringerung der Reinheit vereinfacht werden, wenn auf die Isolierung des Zwischenproduktes verzichtet wird, indem nach dem Abdestillieren des Toluens der Reaktionsrückstand mit 10 ml Ethanol versetzt und kurz erhitzt wird. Die Verbindung VII e wird wie oben beschrieben isoliert.

#### Ausführungsbeispiel 2

#### 2-Imino-3-(2,4-dinitro-phenyl)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazolin

(Verbindung VII e)

3,2 g (0,02 mol) 2-Amino-5-phenyl-1,3,4-oxadiazol (Verbindung II, R<sup>1</sup> = Phenyl) werden mit 50 ml Toluol, 4 g (0,04 mol) Triethylamin und 4,5 g (0,04 mol) Chlortrimethylsilan unter Rückfluß bei Feuchtigkeitsausschluß 1,5 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird vom gebildeten Triethylammoniumchlorid abgesaugt. Das Filtrat wird auf etwa die Hälfte eingengt und mit der Lösung von 3,8 g (0,02 mol) 2,4-Dinitrofluorbenzen in 20 ml wasserfreiem Toluol versetzt. Danach wird erneut 2 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt und dann die Lösung auf etwa die Hälfte eingengt. Es wird nach Ausführungsbeispiel 1 aufgearbeitet. Die Verbindung VIIe wird in einer Ausbeute von 59% erhalten.

In der Tabelle sind die Daten für Verbindungen der allgemeinen Formel I mit R<sup>2</sup> = 2,4-Dinitrophenyl angegeben, die bei der Reaktion der entsprechenden disilylierten 2-Aminooxadiazole mit 2,4-Dinitrofluorbenzen hergestellt wurden. Dabei entstehen 5-substituierte 2-Imino-3-(2,4-dinitro-phenyl)-1,3,4-oxadiazoline der allgemeinen Formel VII (siehe Formelblatt).

## Ausführungsbeispiel 3

2-Imino-3-(2,4-dibromphenyl)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazol(Verbindung I, R<sup>1</sup> = Phenyl, R<sup>2</sup> = 2,4-Dibrom-phenyl)

Zum Filtrat des Reaktionsansatzes nach Ausführungsbeispiel 2 werden 5,6 g (0,02 mol) 2,4-Dibrom-fluorbenzen gelöst in 20 ml wasserfreiem Toluol gegeben. Danach wird unter Rückfluß und Feuchtigkeitsausschluß weitere 2 Stunden zum Sieden erhitzt. Anschließend wird der größte Teil des Lösungsmittels abdestilliert und der noch heiße Rückstand mit 10 ml Ethanol versetzt und kurz zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsprodukt abgesaugt und mit wenig kaltem Ethanol gewaschen. Es werden 6,9 g der Verbindung I mit R<sup>2</sup> = 2,4-Dibrom-phenyl erhalten. Das sind 84% Ausbeute, bezogen auf das eingesetzte 2-Amino-5-phenyl-1,3,4-oxadiazol.

Fp.: 153-156°C IR: 3300, 1620 cm<sup>-1</sup>

## Tabelle

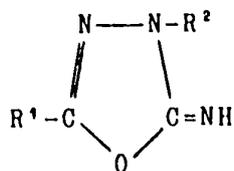
5-(Alkyl, aryl)-3-(2,4-dinitro-phenyl)-2-imino-1,3,4-oxadiazoline  
(Verbindungen VII)

Nr.	R'	Ausb. (%)	Fp (°C)	IR: N-H	C=N (cm <sup>-1</sup> )	
VIIa	Methyl	58	113-118	3355	1720	1620
VIIb	i-Propyl	42	132-135	3365	1715	1625
VIIc	n-Propyl	32	98-100	3365	1710	1630
VIIId	Benzyl	53	92- 95	3355	1715	1630
VIIe	Phenyl	62	160-163	3355	1715	1625
VIIIf	p-Tolyl	59	148-149	3353	1715	1620
VIIg	m-Chlorphenyl	40	158-160	3325	1720	1625
VIIh	p-Chlorphenyl	38	169-171	3340	1705	1615
VIIi	m-Nitrophenyl	42	251-253	3405	1710	1635
VIIj	p-Nitrophenyl	40	173-178	3335	1715	1615

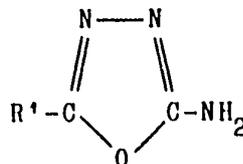
Die Verbindungen VIIa bis VIIc kristallisieren häufig erst nach Tagen.

Die Ausbeuteangaben beziehen sich auf die entsprechenden 5-substituierten 2-Amino-1,3,4-oxadiazole (Verbindungen II).

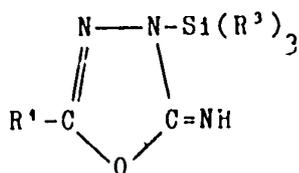
Formelblatt



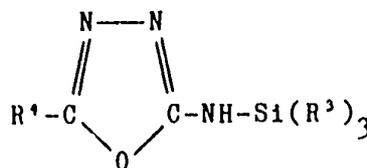
I



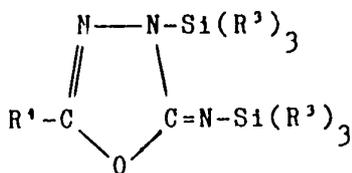
II



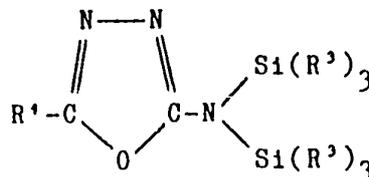
III



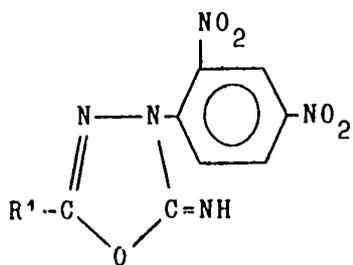
IV



V



VI



VII

R¹ = Alkyl, Cycloalkyl, Alkoxy, Aryl, Aryloxy, Heteroaryl

R² = substituiertes Aryl

R³ = Alkyl