



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 295 838 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1  
Patentgesetz der DDR  
vom 27.10.1983  
in Übereinstimmung mit den entsprechenden  
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 D 271/113  
C 07 D 413/04  
C 07 D 213:24

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD C 07 D / 341 973 3

(22) 22.06.90

(44) 14.11.91

(71) siehe (73)

(72) Hetzheim, Annemarie, Doz. Dr. rer. nat. habil.; Kaiser, Wiegberth, Dipl.-Chem., DE

(73) Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, Domstraße 11, O - 2200 Greifswald, DE

(74) Ernst-Moritz-Arndt-Universität, Direktorat für Forschung, BfSN, Rudolf-Petershagen-Allee, O - 2200 Greifswald, DE

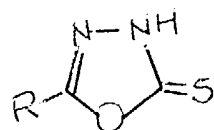
(54) Verfahren zur Alkylierung von 2-Thioxo-1,3,4-oxadiazolinen

(55) Alkylierung; 2-Thioxo-1,3,4-oxadiazoline; 2-Thioalkyl-1,3,4-oxadiazole, äquimolar; Alkylhalogenid; Halogencarbonsäureester; Triethylamin; Ethanol; Erhitzen

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Alkylierung von 2-Thioxo-1,3,4-oxadiazolinen. In der Erfindung wird eine Alkylierungsmethode von 2-Thioxo-1,3,4-oxadiazolen beschrieben. 2-Alkylthio-1,3,4-oxadiazole lassen sich aus 2-Thioxo-1,3,4-oxadiazolen durch Erhitzen äquimolarer Mengen von Alkylierungsmitteln wie Alkylhalogenide oder Halogencarbonsäureestern und der äquimolaren Menge Triethylamin in Ethanol in hervorragenden Ausbeuten synthetisieren.

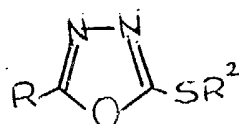
**Patentanspruch:**

Verfahren zur Alkylierung von 2-Thioxo-1,3,4-oxadiazolinen, **gekennzeichnet dadurch**, daß man 2-Thioxo-1,3,4-oxadiazole der allgemeinen Formel I



(I)

wo R = H, Alkyl, Aryl, Heterocyclyl und Heterocycloalkyl bedeutet, in Ethanol mit der äquimolaren Menge des Alkylierungsmittels, wie Alkylhalogenide oder Halogencarbonsäurederivate, und der äquimolaren Menge Triethylamin 30–90 Min. unter Rückfluß erhitzt und so die 2-Thioalkyl-1,3,4-oxadiazole der allgemeinen Formel II isoliert



(II)

wo R¹ die gleiche Bedeutung hat wie R in Formel I und R² ein substituierter oder unsubstituierter Alkylrest sein kann.

**Anwendungsgebiet der Erfindung**

Die in der Erfindung beschriebenen Verbindungen können als Pharmaka oder Pflanzenschutzmittel sowie für deren Zwischenprodukte und die Synthese flüssigkristalliner Substanzen eingesetzt werden.

**Charakteristik des bekannten Standes der Technik**

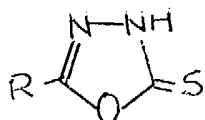
Es ist bekannt, daß sich 2-Thioxo-1,3,4-oxadiazoline in Gegenwart von Natrium- bzw. Kaliumcarbonat (I. MIR, M. T. SIDDIGNI und A. M. COMRIE, J. Chem. Soc. [C] **1971**, 2798; A. K. SEN GUPTA und K. AVASTHI, J. Indian Chem. Soc. **52**, 847 [1975] und NaOH bzw. KOH [A. K. SEN GUPTA und M. GARG, Bokin Bobai **9**, 397 [1981], vgl. C. A. **95**, 187171 [1981]; A. I. EID, H. M. SAFWAT und N. ABD-EL-GAWAD, Egypt. J. Pharm. Sci. **20**, 31 [1979] [publ. 1982]; R. H. OMAR, B. ABD-EL-FATTAH, Egypt. J. Pharm. Sci. **24**, 49 [1983]; vgl. C. A. **105**, 226453 [1986]; A. K. SEN GUPTA, O. P. BAJAJ und Md. Mushtaq, Indian J. Chem. **163**, 625 [1978], vgl. C. A. **89**, 215373 [1978]; B. ABD-EL-FATTAH, Egypt. J. Pharm. Sci. **22**, 193 [1981] [publ. 1983], vgl. C. A. **100**, 191792 [1984]; D. PANCECHOWSKA-KSEPO, H. FOKS, E. LANDOWSKA, M. JANOWIEC und Z. ZWOLSKA-KWIEK, Acta Polon. Pharm. **43**, 116 [1986]) alkyliert werden können. Als Lösungsmittel wurden gewöhnlich Ethanol bzw. Methanol, gelegentlich auch DMF, eingesetzt. Außerdem sind Alkylierungen von 2-Thioxo-heterocyclen mit eingebauter Thioamidstruktur über das mit Natriumethanolat zugängliche Natriumsalz bekannt (H. W. STEPHEN und F. I. WILSON, J. Chem. Soc. [London], **129**, 2531 [1926]; J. SEKIKAWA und S. KAKIMOTO, Nippon Kagaku Zasshi **77**, 480 [1956], vgl. C. A. **52**, 9084 [1958]). Für die Synthese von 5-Alkyl-2-thiocyanato-methylthio-1,3,4-oxadiazolen wurde die Alkylierung in Gegenwart von Natriumethanolat beschrieben. Außerdem ist auch die Reaktion mit Pyridin und Triethylamin als Basen im Patentanspruch formuliert, aber experimentell nicht belegt worden (G. STÄHLER und B. SACHSE, Offenl. DT 2541388 v. 17.09.75; vgl. C. A. **87**, 23292 [1977]). Diese in der Literatur beschriebenen Verfahren haben den Nachteil der ungenügenden Selektivität, wenn außer den 2-Thioxogruppen andere alkylierbare Gruppen vorliegen und erfordern einen relativ hohen Zeitaufwand.

**Ziel der Erfindung**

Es ist das Ziel der Erfindung, ein einfaches Verfahren zur Alkylierung von 2-Thioxo-1,3,4-oxadiazolinen zu entwickeln, das auch auf andere 2-thioxosubstituierte Heterocyclen mit cyclischer Thioamidstruktur angewandt werden kann. Das Verfahren soll gegenüber bekannten Methoden Vorteile hinsichtlich der Selektivität, der Ausbeute und des Zeitaufwandes aufweisen.

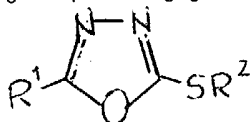
**Darlegung des Wesens der Erfindung**

Aufgabe der Erfindung ist die Entwicklung eines Verfahrens zur Alkylierung von 2-Thioxo-1,3,4-oxadiazolinen, das im Vergleich zu bisher genutzten Verfahren meist mit besseren Ausbeuten verläuft, hinsichtlich des Zeitaufwandes Vorteile bietet, sowie bei anderen alkylierbaren Gruppen im 5-Substituenten eine selektive Alkylierung der 2-Thioxogruppe in hohen Ausbeuten ohne Nebenprodukte erlaubt. Erfindungsgemäß werden 2-Thioxo-1,3,4-oxadiazoline der allgemeinen Formel I



I

R = H, Alkyl, Aralkyl, Aryl, Heterocyclyl und Heterocyclylalkyl in ethanolischer Lösung unter Zusatz der äquimolaren Mengen Triethylamin und des Alkylierungsmittels, z. B. des Alkylhalogenids oder eines Halogencarbonsäureesters bzw. im Falle einer Halogencarbonsäure mit der 2-molaren Menge Triethylamin 30–90 Min. zum Sieden erhitzt. Man erhält, wie in den Ausführungsbeispielen angegeben, ohne Aufarbeitungsschwierigkeiten 2-thioalkylierte 1,3,4-Oxadiazole der Formel II



II

wo R¹ die gleiche Bedeutung wie R in Formel I hat und R² ein substituierter oder unsubstituierter Alkylrest sein kann.

### Ausführungsbeispiele

Die H-NMR-Spektren wurden mit dem KRH 100 (ZWG, Akademie der Wissenschaften der DDR, Berlin) aufgenommen. Die  $\delta$ -Werte sind in ppm angegeben. Alle Schmelzpunkte wurden mit dem Mikroheiztisch PHMK 05 Boetius (VEB Analytik Dresden) bestimmt.

Die Analysendaten stimmen innerhalb der Fehlergrenzen mit den berechneten Werten überein.

#### Beispiel 1

##### 5-Phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-ylthio-essigsäuremethylester

3,0 g (16,8 mmol) 5-Phenyl-2-thio-1,3,4-oxadiazolin suspendiert man in 20 ml abs. Ethanol, fügt 1,55 ml (16,8 mmol) Bromessigsäuremethylester und dann 2,34 ml (16,8 mmol) Triethylamin hinzu, erhitzt 30 Min. unter Rückfluß und engt ein. Die erhaltene farblose Substanz wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und anschließend aus Ethanol umkristallisiert.

Ausb.: 4,2 g (quantitativ)

Schmp.: 84°C

<sup>1</sup>H-NMR (CF<sub>3</sub>COOD, TMS<sub>ext.</sub>)  $\delta$  = 3,89 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 4,26 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,47–8,11 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)

#### Beispiel 2

##### 5-(2-Hydroxy-phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-ylthio-essigsäuremethylester

1,0 g (5,2 mmol) 5-(2-Hydroxy-phenyl)-2-thio-1,3,4-oxadiazolin suspendiert man in 15 ml Ethanol und erhitzt nach Zugabe von 0,69 ml (5,2 mmol) Triethylamin und 0,5 ml (5,2 mmol) Bromessigsäuremethylester 1 Stunde. unter Rückfluß. Die nach dem Einengen isolierte Substanz wird mit Wasser gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert.

Ausb.: 1,4 g (quantitativ)

Schmp.: 92–93°C

<sup>1</sup>H-NMR (CF<sub>3</sub>COOD, TMS<sub>ext.</sub>)  $\delta$  = 3,95 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 4,27 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,12–8,03 (m, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)

#### Beispiel 3

##### 5-(4-Hydroxy-phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-ylthio-essigsäuremethylester

3,0 g (15,4 mmol) 5-(4-Hydroxy-phenyl)-2-thio-1,3,4-oxadiazolin suspendiert man in 30 ml Ethanol, gibt unter Rühren 2,2 ml (15,4 mmol) Triethylamin hinzu. Danach werden 1,5 ml (15,4 mmol) Bromessigester in ethanolischer Lösung tropfenweise hinzugefügt und 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Der nach dem Einengen erhaltene Niederschlag wird entsprechend Beispiel 1 aufgearbeitet und aus Ethanol umkristallisiert.

Ausb.: 3,5 g (85%)

Schmp.: 191–192°C

<sup>1</sup>H-NMR (CF<sub>3</sub>COOD, TMS<sub>ext.</sub>)  $\delta$  = 3,92 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 4,25 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,09–8,10 (m, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)

#### Beispiel 4

##### 5-(2-Methyl-phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-ylthio-essigsäuremethylester

2,0 g (10,4 mmol) 5-(2-Methyl-phenyl)-2-thio-1,3,4-oxadiazolin erhitzt man nach Hinzufügen von 1,52 ml (10,4 mmol) Triethylamin und 1,0 ml (10,4 mmol) Bromessigsäuremethylester in 20 ml abs. Ethanol 30 Min. unter Rückfluß. Nach Einengen der Reaktionslösung wird der abfiltrierte Niederschlag mehrfach mit Wasser gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert.

Ausb.: 2,4 g (97%)

Schmp.: 64°C

<sup>1</sup>H-NMR (CF<sub>3</sub>COOD, TMS<sub>ext.</sub>)  $\delta$  = 2,62 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)); 3,93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,31 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,30–7,98 (m, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)

#### Beispiel 5

##### 5-(3-Methyl-phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-ylthio-essigsäuremethylester

Zu 3,0 g (15,6 mmol) 5-(3-Methyl-phenyl)-2-thio-1,3,4-oxadiazolin in 30 ml abs. Ethanol fügt man 2,2 ml (15,6 mmol) Triethylamin und 1,42 ml (mmol) Bromessigsäuremethylester. Die Reaktionsmischung wird 1 Std. unter Rückfluß erhitzt, eingeeengt und die erhaltene Substanz nach mehrmaligem Waschen mit Wasser aus Ethanol umkristallisiert.

Ausb.: 3,2 g (78%)

Schmp.: 75°C

<sup>1</sup>H-NMR (CF<sub>3</sub>COOD, TMS<sub>ext.</sub>)  $\delta$  = 2,45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)); 3,90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,28 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,42–7,87 (m, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)

**Beispiel 6****5-(2-Chlor-phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-ylthio-essigsäuremethylester**

3,0 g (14,1 mmol) 5-(2-Chlor-phenyl)-2-thioxo-oxadiazolin, 1,93 ml (14,1 mmol) Triethylamin und 1,3 ml (14,1 mmol)

Bromessigsäuremethylester in 20 ml abs. Ethanol werden analog Beispiel 5 umgesetzt und die erhaltene Substanz nach Waschen mit Wasser aus Ethanol umkristallisiert.

Ausb.: 3,8 g (97%)

Schmp.: 92°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CF}_3\text{COOD}$ ,  $\text{TMS}_{\text{ext.}}$ )  $\delta$  = 3,94 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4,37 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 7,60–8,13 (m, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ )

**Beispiel 7****5-(4-Chlor-phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-ylthio-essigsäuremethylester**

2,0 g (9,4 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-thioxo-oxadiazolin; 1,38 ml (9,4 mmol) Triethylamin und 0,87 ml (9,4 mmol)

Bromessigsäuremethylester löst man in 30 ml abs. Ethanol, erhitzt 1,5 Stunden unter Rückfluß und arbeitet dann wie unter Beispiel 5 angegeben weiter. Nach Waschen mit Wasser wird die Substanz aus Ethanol umkristallisiert.

Ausb.: 2,7 g (quantitativ)

Schmp.: 120–121°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CF}_3\text{COOD}$ ,  $\text{TMS}_{\text{ext.}}$ )  $\delta$  = 3,92 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4,28 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 7,47–8,08 (d, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ )

**Beispiel 8****5-Benzyl-1,3,4-oxadiazol-2-ylthio-essigsäuremethylester**

1,7 g (9,0 mmol) 5-Benzyl-2-thioxo-1,3,4-oxadiazolin, 1,3 ml (9,0 mmol) Triethylamin und 0,8 ml (9,0 mmol)

Bromessigsäuremethylester, gelöst in 15 ml Ethanol, bringt man analog Beispiel 5 zur Reaktion und kristallisiert die erhaltene Substanz nach mehrfachem Waschen mit Wasser aus Ether um.

Ausb.: 2,2 g (96%)

Schmp.: 45°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CF}_3\text{COOD}$ ,  $\text{TMS}_{\text{ext.}}$ )  $\delta$  = 3,80 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4,15 (s, 2H,  $\text{CH}_2-(\text{C}_6\text{H}_5)$ ); 4,36 (s, 2H,  $\text{S}-\text{CH}_2$ ); 7,22–7,48 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ )

**Beispiel 9****5-(Pyrid-4-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-ylthio-essigsäuremethylester**

1,5 g (8,4 mmol) 5-Pyrid-4-yl-2-thioxo-1,3,4-oxadiazolin, 1,2 ml (8,4 mmol) Triethylamin und 0,79 ml (8,4 mmol)

Bromessigsäuremethylester in 20 ml abs. Ethanol erhitzt man 1,5 Stunden unter Rückfluß und arbeitet nach Beispiel 5 weiter.

Ausb.: 2,0 g (95%)

Schmp.: 86–87°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CF}_3\text{COOD}$ ,  $\text{TMS}_{\text{ext.}}$ )  $\delta$  = 3,93 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4,33 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 8,66–8,84 (d, 2H,  $\text{C}(=\text{CH})\text{CH}$ ); 9,02–9,18 (d, 2H,  $\text{N}(=\text{CH})\text{CH}$ )