



⑰ Numer zgłoszenia: 310958

⑤ IntCl<sup>6</sup>:  
C07D 271/10

⑳ Data zgłoszenia: 13.10.1995

⑤④

Sposób wytwarzania pochodnych 1,3,4-oksadiazoli

CZYTELNO  
OGÓLNA

④③ Zgłoszenie ogłoszono:  
14.04.1997 BUP 08/97

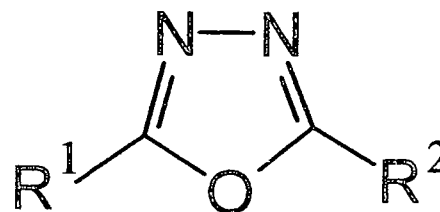
④⑤ O udzieleniu patentu ogłoszono:  
31.05.2000 WUP 05/00

⑦③ Uprawniony z patentu:  
Politechnika Śląska, Gliwice, PL

⑦② Twórcy wynalazku:  
Roman Mazurkiewicz, Gliwice, PL  
Miroslawa Malejka, Rybnik, PL  
Anna Mazurek, Chorzów, PL

⑦④ Pełnomocnik:  
Ziółkowska Urszula, Politechnika Śląska

⑦① 1. Sposób wytwarzania pochodnych 1,3,4-oksadiazoli o wzorze ogólnym 1 (gdzie:  $R^1 = \text{Ph}$ ;  $R^2 = \text{Me, Ph, } \alpha\text{-C}_{10}\text{H}_7\text{NH}$ ) w reakcji  $N,N'$ -diacylohydrazyn lub  $N$ -acylo- $N'$ -karbamoilohydrazyn z czynnikiem kondensującym w obecności trietyloaminy, **znamienny tym**, że jako czynników kondensujących używa się adduktów trifenylfosfiny z bromem, tetrachlorometanem lub tetrabromometanem.



wzór 1

# Sposób wytwarzania pochodnych 1,3,4-oksadiazoli

## Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych 1,3,4-oksadiazoli o wzorze ogólnym 1 (gdzie:  $R^1 = \text{Ph}$ ;  $R^2 = \text{Me, Ph, } \alpha\text{-C}_{10}\text{H}_7\text{NH}$ ) w reakcji N,N'-diacylohydrazyn lub N-acylo-N'-karbamoilohydrazyn z czynnikiem kondensującym w obecności trietyloaminy, **znamienny tym**, że jako czynnikiem kondensujących używa się adduktów trifenylofosfiny z bromem, tetrachlorometanem lub tetrabromometanem.

2. Sposób wytwarzania pochodnych 1,3,4-oksadiazoli według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako czynnika kondensującego używa się dibromotrifenylofosforanu ( $\text{Ph}_3\text{PBr}_2$ ), stanowiącego produkt addycji bromu do trifenylofosfiny.

\* \* \*

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych 1,3,4-oksadiazoli - związków o bardzo dużym znaczeniu praktycznym. Pochodne 1,3,4-oksadiazoli posiadają przede wszystkim bardzo szerokie spektrum aktywności biologicznej - są stosowane w farmacji jako środki przeciwbakteryjne (przeciwgruźlicze), przeciwwirusowe, hamujące rozwój pewnych nowotworów, przeciwrzeczowe i moczopędne, a także jako herbicydy, pestycydy, fungicydy i regulatory wzrostu roślin. Pochodne 1,3,4-oksadiazoli stosowane są także jako barwniki do włókien celulozowych, w fotografii barwnej i technice scyntylacyjnej, jak również w technologii polimerów termostabilnych.

Większość znanych metod syntezy pochodnych 1,3,4-oksadiazoli polega na kondensacji N,N'-diacylowych pochodnych hydrazyny za pomocą  $\text{PCl}_5$  [Sitzman, M.E. Patent U.S. 5.274.103 28 December 1993, CA, 120, 217695m],  $\text{PCl}_3$  [Chiriac, C.J. *Rev. Roum. Chim.* 1986, 31, 51-55],  $\text{POCl}_3$  [Gehlen, H.; Mockel, K. *Ann.*, 1965, 685, 176],  $\text{P}_2\text{O}_5$  [Stolle, R. *J. Prakt. Chem.*, 1933, 137, 327],  $\text{SOCl}_2$  [Stolle, R.; Munzel, H. *Berichte*, 1913, 46, 2346],  $\text{ZnCl}_2$  [Harris, W.; Stone, K. *J. Org. Chem.*, 1958, 23, 2032],  $\text{ClSO}_3\text{H}$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , stężonego kwasu siarkowego [Mueller, W.; Siegrist, A.E. (Ciba), Patent U.S., 2,838,520, 1958, CA, 52, 172290; Neugebauer, W.; Tomanek, M., Patent Niem. 1.058.836, 1959, CA 55, 9129], oleum lub innych podobnie działających czynników kondensujących.

Wadą tych metod syntezy 1,3,4-oksadiazoli jest uciążliwość ekologiczna wszystkich wymienionych czynników kondensujących, jako substancji generujących w trakcie przerobu mieszaniny reakcyjnej dużą ilość uciążliwych dla środowiska produktów odpadowych. Wymienione czynniki kondensujące stosowane są najczęściej w dużym nadmiarze, co pogłębia uciążliwość ekologiczną tych metod syntezy 1,3,4-oksadiazoli. Inną wadą omawianych metod jest stosunkowo mała reaktywność niektórych z wymienionych czynników kondensujących, co powoduje konieczność długotrwałego ogrzewania reagentów w wysokiej temperaturze dochodzącej nawet do  $270^\circ\text{C}$ , a przy tym wydajności 1,3,4-oksadiazoli są często niezadowolające.

Sposób wytwarzania pochodnych 1,3,4-oksadiazoli o wzorze ogólnym 1 (gdzie:  $R^1 = \text{Ph}$ ;  $R^2 = \text{Me, Ph, } \alpha\text{-C}_{10}\text{H}_7\text{NH}$ ) według wynalazku polega na tym, że N,N'-diacylohydrazyny lub N-acylo-N'-karbamoilohydrazyny poddaje się reakcji z adduktami trifenylofosfiny z bromem, tetrachlorometanem albo tetrabromometanem jako czynnikami kondensującymi.

W sposobie według wynalazku jedynymi produktami ubocznymi są tlenek trifenylofosfiny i chlorowodorek lub bromowodorek trietyloaminy w ilościach w przybliżeniu równomolowych w stosunku do ilości N,N'-diacylohydrazyny. Substancje te mogą być w łatwy sposób wydzielone i przetworzone na wyjściowe reagenty, tj. trifenylofosfinę i trietyloaminę, nie stanowiąc tym samym zagrożenia dla środowiska naturalnego. Dibromotrifenylofosforan oraz addukty trifenylofosfiny z tetrachlorometanem oraz tetrabromometanem wykazują dużą reaktywność w stosunku

do N,N'-diacylohydrazyn oraz N-acylo-N'-karbamoilohydrazyn, dzięki czemu synteza 1,3,4-oksadiazoli i 2-amino-1,3,4-oksadiazoli biegnie w łagodnych warunkach (w temperaturze 40°C) w czasie od 1 do 3 godzin z dobrą lub bardzo dobrą wydajnością.

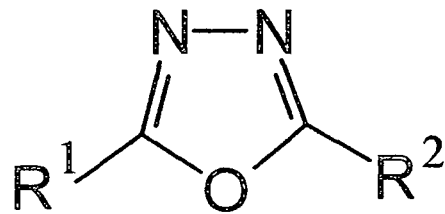
**P r z y k ł a d I.** W kolbie trójszyjnej o pojemności 250 cm<sup>3</sup>, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną, rurkę z chlorkiem wapnia, doprowadzenie argonu i mieszadło magnetyczne umieszczono trifenylofosfinę (6,29 g) oraz chlorek metylenu (90 cm<sup>3</sup>). Zawartość kolby mieszano i przedmuchiowano argonem. Otrzymany roztwór oziębiono w łaźni lodowo-wodnej do około 0°C. Następnie wkroplono, ciągle mieszając i chłodząc, 12,3 cm<sup>3</sup> roztworu bromu w chlorku metylenu (1/9 v/v) (1,23 cm<sup>3</sup> Br<sub>2</sub>). Zawartość kolby mieszano w temperaturze pokojowej jeszcze 30 minut od zakończenia wkraplania, po czym ponownie oziębiono mieszaninę reakcyjną, wprowadzono do kolby bezwodną trietyloaminę (8,4 cm<sup>3</sup>) oraz 3,56 g N-acetylo-N'-benzoilohydrazyny. Zawartość kolby mieszano jeszcze 30 minut na łaźni lodowo-wodnej, po czym mieszaninę reakcyjną utrzymywano w stanie wrzenia przez 1 godzinę, po czym pozostawiono 24 godziny w temperaturze pokojowej. Po odparowaniu rozpuszczalnika na wyparce rotacyjnej suchą pozostałość sublimowano w temperaturze 90-100°C przy ciśnieniu 0,05-0,1 mmHg. Uzyskano 2,42 g (75,5% wydajności) 2-fenilo-5-metylo-1,3,4-oksadiazolu o t.t. 64-65°C.

**P r z y k ł a d II.** Postępowano analogicznie, jak w przykładzie I z tym, że zamiast N-acetylo-N'-benzoilohydrazyny użyto 4,8 g N,N'-dibenzoilohydrazyny. Uzyskano 3,86 g (87% wydajności) 2,5-difenylo-1,3,4-oksadiazolu o t.t. 136-137°C.

**P r z y k ł a d III.** Do kolby trójszyjnej o pojemności 250 cm<sup>3</sup>, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną, rurkę z chlorkiem wapnia i mieszadło magnetyczne, w której utrzymywano atmosferę argonu, wprowadzono trifenylofosfinę (6,29 g) i chlorek metylenu (90 cm<sup>3</sup>). Zawartość kolby mieszano i przedmuchiowano argonem. Następnie dodano 3,56 g N-acetylo-N'-benzoilohydrazyny, po czym, kontynuując mieszanie, wkraplano bezwodną trietyloaminę (4,2 cm<sup>3</sup>), a następnie tetrachlorometan (5,8 cm<sup>3</sup>). Mieszaninę reakcyjną pozostawiono 30 minut w temperaturze pokojowej bez mieszania. Następnie mieszaninę reakcyjną utrzymywano w stanie łagodnego wrzenia przez 3 godziny, po czym pozostawiono 24 godziny w temperaturze pokojowej. Po odparowaniu rozpuszczalnika na wyparce rotacyjnej suchą pozostałość sublimowano w temperaturze 90-100°C przy ciśnieniu 0,05-0,1 mmHg. Uzyskano 2,98 g (93% wydajności) 2-fenilo-5-metylo-1,3,4-oksadiazolu o t.t. 64-66°C.

**P r z y k ł a d IV.** Postępowano analogicznie, jak w przykładzie III z tym, że zamiast tetrachlorometanu użyto 9,96 g tetrabromometanu. Uzyskano 2,43 g (76% wydajności) 2-fenilo-5-metylo-1,3,4-oksadiazolu o t.t. 64-66°C.

**P r z y k ł a d V.** Postępowano analogicznie, jak w przykładzie III z tym, że zamiast N-acetylo-N'-benzoilohydrazyny użyto 6,1 g N-benzoilo-N'-( $\alpha$ -naftylokarbamoilo)-hydrazyny. Mieszaninę reakcyjną ekstrahowano wodą, pozostałość poddano krystalizacji z alkoholu izopropylowego. Uzyskano 4,02 g (70% wydajności) 2-fenilo-5- $\alpha$ -naftyloamino-1,3,4-oksadiazolu o t.t. 186-189°C.



wzór 1