



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 28.02.76 (P. 187575)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 20.11.78

Opis patentowy opublikowano: 31.05.1980

Int. Cl.² C07D 265/18

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Jacek Arct, Elżbieta Jakubská, Grażyna Olszewska

Uprawniony z patentu: Politechnika Warszawska, Warszawa (Polska)

Sposób otrzymywania pochodnych 3,4-dwuhydro-2H-1,3- -benzoksazynotyonu-2

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania pochodnych 3,4-dwuhydro-2H-1,3-benzoksazynotyonu-2 o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 , R_2 i R_3 mogą być jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru, atom chlorowca, grupę alkilową o 1—5 atomach węgla lub grupę nitrową w dowolnej kombinacji tych podstawników w pozycjach 5, 6, 7, 8.

Dane literaturowe dotyczące pochodnych 3,4-dwuhydro-2H-1,3-benzoksazynotyonu-2 wskazują na możliwość znalezienia w tej grupie wielu związków aktywnych biologicznie. Stwierdzono na przykład, że związki zawierające układ 3,4-dwuhydro-2H-1,3-benzoksazynotyonu-2 mają własności antydepresyjne.

Istnieje również możliwość zastosowania benzoksazynotyonów o wzorze ogólnym 1, jako preparatów grzybobójczych i bakteriobójczych.

Dotychczas nie opisano sposobu wytwarzania pochodnych 3,4-dwuhydro-2H-1,3-benzoksazynotyonu-2 z wolną pozycją 4 i niepodstawionych przy azocie. Natomiast stosunkowo szeroko opisane są w literaturze 3,4-dwuhydro-2H-1,3-benzoksazyno-2-tion-4-y.

Jeden ze sposobów otrzymywania związków tego typu podają P. Kristian, J. Bernat i M. Novotná w Collect. Czech. Chem. Commun., 37 2972 (1972). Jest to wieloetapowa synteza, w której substratami są sól sodowa salicylanu metylu, tiofosgen, amina aromatyczna oraz gazowy chlorowódor.

Innym sposobem opisanym przez L. Capuano i M. Zander w Chem. Ber., 99, 3085 (1966) są reakcje salicylanu metylu i izotiocyanianów alkilowych w obecności dwuazometanu.

2

3,4-dwuhydro-2H-1,3-benzoksazynotyonu-2 nie zawierające podstawnika w pozycji 4 można otrzymać w wyniku kondensacji N-podstawionych o-hydroksybenzylloamin z dwusiarczkiem węgla, jak podano na przykład w belgijskim opisie patentowym nr 707945 lub według opisu patentowego Wielkiej Brytanii nr 1 162 628 w reakcji pochodnych o-hydroksybenzylloamin z tiofosgenem w obecności trójetyloaminy.

Powyższe metody wymagają stosowania trudno dostępnych i niebezpiecznych surowców, czas przebiegu reakcji jest długi, a wydajności bardzo niskie. Ponadto nie mogą służyć do otrzymywania pochodnych niepodstawionych w pierścieniu heterocyklicznym.

Sposobem według wynalazku można otrzymać pochodne 3,4-dwuhydro-2H-1,3-benzoksazynotyonu-2 o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 , R_2 i R_3 mogą być jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru, atom chlorowca, grupę alkilową o 1—5 atomach węgla lub grupę nitrową w dowolnej kombinacji tych podstawników w pozycjach 5, 6, 7, 8, przy użyciu substratów łatwo dostępnych i umożliwiających syntetyzować pochodne dowolnie podstawione w pierścieniu aromatycznym.

Sposób według wynalazku polega na reakcji odpowiednich soli o-hydroksybenzylotrójalkilamoniiowych o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, R_4 , R_5 i R_6 mogą być jednakowe lub różne i oznaczają grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, a X oznacza anion chlorowcowy lub arylo- lub alkilosiarczanowy z tiocyjanianami metali alkalicznych ewentualnie w obecności katalizatora, np. trójetyloaminy, w środowisku aprotone-

wego, polarnego rozpuszczalnika, takiego jak korzystnie dwumetyloformamid, nitrometan, acetonitryl lub metyloetyloketon w temperaturze 70—140°C w czasie 8—55 godzin.

Wytrącony po oziębieniu produkt odsącza się i przemywa wodą w celu oddzielenia nieprzereagowanych substratów oraz soli nieorganicznej tworzącej się w czasie reakcji. Dodatkową ilość produktu można odzyskać przez zateżenie filtratu. Katalizator w procesie odgrywa rolę środka przyspieszającego reakcję i zwiększającego wydajność, jednakże reakcja może zachodzić również bez jego użycia.

Sposobem według wynalazku otrzymuje się produkt z wydajnością 50—80% w stosunku do użytej soli amoniowej. Można go odczyszczyć przez krystalizację z odpowiedniego rozpuszczalnika. Sposobem według wynalazku uzyskuje się produkt o wysokiej czystości w sposób prosty i przy użyciu łatwo dostępnych substratów.

W wyniku przeprowadzonych badań biologicznych stwierdzono, że pochodne 3,4-dwuhydro-2H-1,3-benzoksazynotyonu-2 wykazują działanie bakteriostatyczne w stosunku do *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* i *Staphylococcus aureus* w stężeniach 0,1—0,005% oraz działanie grzybobójcze w stosunku do *Aspergillus niger*, *Candida albicans* i *Rhizoctonia solani* w stężeniach 0,1—0,01% (testy in vitro prowadzone metodą rozcieńczeń na stałej pożywce agarowej).

W testach in vivo na kurczętach stwierdzono działanie coccidiostatyczne w stosunku do *Eimeria* sp. (zmniejszenie coccystowania o około 60% w stosunku do kontroli) przy stężeniach 500 ppm w paszy.

Przedmiot wynalazku jest bliżej objaśniony w przykładach wykonania.

Przykład I. Do roztworu 38 g (0,1 mola) metylo-siarczanu N,N,N-trójmetylo-2-hydroksy-3,5,6-trójkloro-benzylamoniowego w 300 cm³ nitrometanu dodaje się 19,4 g (0,2 mola) tiocyjanianu potasowego i kilka kropli trójetylaminy. Całość ogrzewa się w ciągu 30 godzin w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej. Osad odsącza się i przemywa wodą. Otrzymuje się 17,2 g 5,6,8-trójkloro-3,4-dwuhydro-2H-1,3-benzoksazynotyonu-2 o temperaturze topnienia 183—184°C, po krystalizacji z mieszaniny dwumetyloformamid-woda, co stanowi 64% wydajności teoretycznej.

Przykład II. Do roztworu 36,9 g (0,1 mola) jodku N,N,N-metylodwuetylo-2-hydroksy-4-metylo-5-chloro-benzylamoniowego w 250 cm³ acetonitrylu dodaje się

16,2 g (0,2 mola) tiocyjanianu sodowego i kilka kropli trójetylaminy. Całość ogrzewa się w ciągu 25 godzin w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej. Osad odsącza się i przemywa wodą. Filtrat zateża się, a uzyskany osad przemywa wodą. Otrzymuje się 15,5 g 6-chloro-7-metylo-3,4-dwuhydro-2H-1,3-benzoksazynotyonu-2 o temperaturze topnienia 228,5—229,5°C po krystalizacji z nitrometanu, co stanowi 72,5% wydajności teoretycznej.

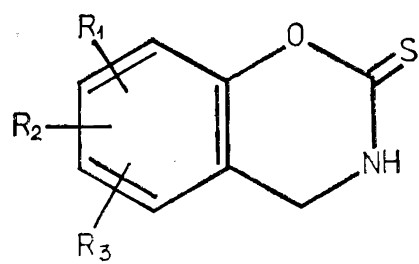
Przykład III. Do roztworu 38,2 g (0,1 mola) p-toluenosulfonianu N,N,N-trójmetylo-2-hydroksy-5-nitrobenzylamoniowego w 300 cm³ metyloetyloketonu dodaje się 16,2 g (0,2 mola) tiocyjanianu sodowego. Całość ogrzewa się w ciągu 40 h w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej. Osad odsącza się i przemywa wodą. Otrzymuje się 11,4 g 6-nitro-3,4-dwuhydro-2H-1,3-benzoksazynotyonu-2 o temperaturze topnienia 205—207°C, po krystalizacji z etanolu, co stanowi 58% wydajności teoretycznej.

Przykład IV. Do roztworu 27,4 g (0,1 mola) bromku N,N,N-etylo-dwumetylo-2-hydroksy-5-metylobenzylamoniowego w 200 cm³ dwumetyloformamidu dodaje się 19,4 g (0,2 mola) tiocyjanianu potasowego. Całość ogrzewa się w ciągu 10 godzin w temperaturze 115—125°C. Osad odsącza się i przemywa wodą. Otrzymuje się 13,3 g 6-metylo-3,4-dwuhydro-2H-1,3-benzoksazynotyonu-2 o temperaturze topnienia 215—215,5°C po krystalizacji z nitrometanu, co stanowi 74,5% wydajności teoretycznej.

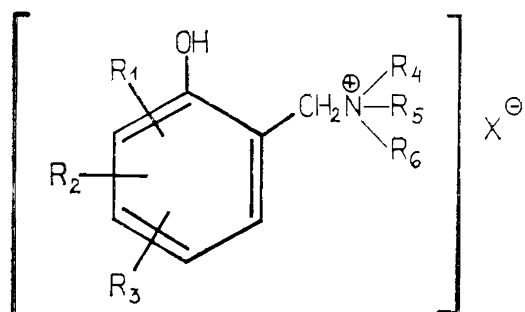
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania pochodnych 3,4-dwuhydro-2H-1,3-benzoksazynotyonu-2 o wzorze ogólnym 1, w którym R₁, R₂ i R₃ mogą być jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru, atom chlorowca, grupę alkilową o 1—5 atomach węgla lub grupę nitrową, **znamienny tym**, że sole 2-hydroksybenzylotrójkilamoniowe o wzorze ogólnym 2, w którym R₁, R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie, R₄, R₅ i R₆ mogą być jednakowe lub różne i oznaczają grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, a X oznacza anion chlorowcowy, arylo- lub alkilosiarczanowy, poddaje się reakcji z tiocyjanianami metali alkalicznych ewentualnie w obecności katalizatora korzystnie trójetylaminy w środowisku polarnego rozpuszczalnika, w temperaturze 70—140°C w czasie 8—55 godzin.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako polarne rozpuszczalniki stosuje się nitrometan, acetonitryl, metyloetyloketon lub dwumetyloformamid.



Wzór 1



Wzór 2