

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY 100342

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 23.12.75 (P. 185918)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 18.07.77

Opis patentowy opublikowano: 15.05.1979

Int. Cl². 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-benzoksazyfonu-2

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania pochodnych 3,4-dwuhydro-2H-1,3-benzoksazyfonu-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, grupę arylową, grupę alkoksylową, grupę nitrową, grupę cyjanową lub grupę sulfonamidową w dowolnej kombinacji tych podstawników w pozycjach 5, 6, 7, 8. Związki z tej grupy charakteryzują się interesującymi własnościami farmakologicznymi. Stwierdzono, że pochodne 3,4-dwuhydro-2H-1,3-benzoksazyfonu-2 mają własności przeciwbólowe i działają rozluźniająco na mięśnie. Istnieje również możliwość zastosowania benzoksazyfonów o wzorze 1, jako preparatów przeciwbakteryjnych.

Najczęściej stosowanym dotychczas sposobem otrzymywania 3,4-dwuhydro-2H-1,3-benzoksazyfonów-2, na przykład według opisu patentowego St.Zjedn.Am. nr 3296259, jest reakcja aldehydu 2-hydroksybenzoesowego z izocyjanianami alkilowymi w obecności katalizatorów zasadowych.

Znana jest również reakcja aldehydu salicylowego z fosgenem i gazowym amoniakiem w obecności N,N-dwumetyloaniliny, podana na przykład w holenderskich zgłoszeniach patentowych nr 6297368 i nr. 6511478. Związki z tej grupy syntetyzowano również używając jako substratów pochodne o-hydroksybenzylaminy i fosgen, jak podano w opisie patentowym brytyjskim nr 1180337.

Wszystkie przedstawione wyżej sposoby syntezy pozwalają otrzymać tylko związki podstawione w pierścieniu heterocyklicznym. Wymagają one substratów stwarzających duże trudności preparatywne, a ponadto wymagają stosowania tak niebezpiecznych substancji jak fosgen.

Dotychczas znany jest tylko jeden sposób otrzymywania pochodnych 3,4-dwuhydro-2H-1,3-benzoksazyfonu-2 niepodstawionych w pierścieniu heterocyklicznym. Jest to reakcja halogenków o-hydroksybenzylowych z cyjanianami metali alkalicznych, na przykład według francuskiego opisu patentowego nr M 2933. Halogenki te są jednakże trudno dostępne, a reakcja przebiega z bardzo niskimi wydajnościami.

Celem wynalazku jest opracowanie dogodnego sposobu otrzymania pochodnych 3,4-dwuhydro-2H-1,3-benzoksazyfonu-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, grupę arylową, grupę alkoksylową, grupę nitrową, grupę cyjanową lub grupę sulfonamidową w dowolnej kombinacji tych podstawników w pozycjach 5, 6, 7, 8, przy użyciu substratów łatwo dostępnych i umożliwiających syntetyzowanie pochodnych dowolnie podstawionych w pierścieniu aromatycznym.

Sposób według wynalazku polega na reakcji 2-hydroksybenzylotrójalkiloamoniowych o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , R_2 , 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 albo arylo- lub alkilosulfonianowy z cyjanianami metali alkalicznych w środowisku aprotonowego, polarnego rozpuszczalnika, takiego jak korzystnie nitrometan, acetonitryl, metyloetyloketon, dwumetyloformamid w temperaturze 70–140°C w czasie 15–60 godzin. Po zakończeniu reakcji wydzielony osad odsącza się i przemywa wodą w celu oddzielenia od produktu nieprzereagowanych substratów oraz soli nieorganicznej tworzącej się w wyniku reakcji. Dodatkową ilość produktu można odzyskać przez zateżenie filtratu.

Sposobem według wynalazku uzyskuje się produkt z wydajnością 45–80% w stosunku do użytej soli amoniowej. Można go oczyścić przez krystalizację z odpowiedniego rozpuszczalnika. Sposobem tym możliwe jest uzyskanie produktu o wysokiej czystości w sposób prosty i przy użyciu łatwo dostępnych substratów.

Przedmiot wynalazku jest bliżej objaśniony w przykładach wykonania, które jednakże nie ograniczają zakresu jego stosowania.

Przykład I. Do roztworu 38 g (0,1 mola) metylosiarczanu N,N,N- trójmetylo-2-hydroksy-3,5,6-tróchlorobenzyloamoniowego w 300 cm³ nitrometanu dodaje się 8,1 g (0,1 mola) cyjanianu potasowego. Całość ogrzewa się w ciągu 35 godzin w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej. Osad odsącza się i przemywa wodą. Otrzymuje się 15,9 g 5, 6, 8-tróchloro-3,4-dwuhydro-2H-1,3- benzoksyzynonu-2 o temperaturze topnienia 237–238°C po krystalizacji z mieszaniny dwumetyloformamid-woda, co stanowi 63% wydajności w stosunku do użytej soli amoniowej.

Przykład II. Do roztworu 29,2 (0,1 mola) chlorku N,N,N-metylodwuetylo-2- hydroksy-4,6- dwumetylo-5-chlorobenzyloamoniowego w 200 cm³ metyloetyloketonu dodaje się 6,5 g (0,1 mola) cyjanianu sodowego. Całość ogrzewa się w ciągu 40 godzin w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej. Osad z reakcji odsącza się i przemywa wodą. Otrzymuje się 16,5 g 6-chloro-5,7-dwumetylo- 2H-1,3- benzoksyzynonu-2 o temperaturze topnienia 244–246°C po krystalizacji z mieszaniny etanol-woda, co stanowi 78% wydajności w stosunku do użytej soli amoniowej.

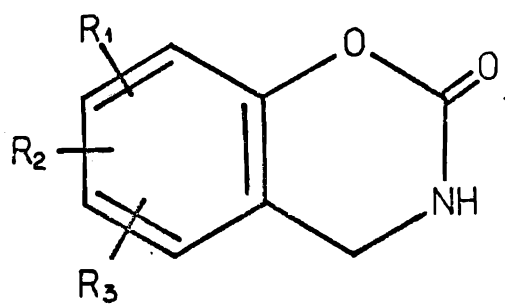
Przykład III. Do zawiesiny 33,8 g (0,1 mola) jodku N,N,N-trójmetylo-2- hydroksy-5-nitrobenzyloamoniowego w 300 cm³ acetonitrylu dodaje się 6,5 g (0,1 mola) cyjanianu sodowego. Całość miesza się i ogrzewa w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej w ciągu 60 godzin. Osad odsącza się i przemywa wodą. Otrzymuje się 13,6 g 6-nitro-3,4-dwuhydro-2H-1,3-benzoksyzynonu-2 o temperaturze topnienia 248–250°C po krystalizacji z mieszaniny dwumetyloformamid-woda, co stanowi 69% wydajności w stosunku do użytej soli amoniowej.

Przykład IV. Do roztworu 38,5 g (0,1 mola) p-toluenosulfonianu N,N,N-dwumetyloetylo-2- hydroksy-5- chlorobenzyloamoniowego w 200 cm³ dwumetyloformamidu dodaje się 8,1 g (0,1 mola) cyjanianu potasowego. Całość ogrzewa się w temperaturze 115–125°C w ciągu 15 godzin. Osad odsącza się i przemywa wodą. Filtrat zateża się, a otrzymany osad przemywa wodą. Otrzymuje się 8,5 g 6-chloro-3,4-dwuhydro-2H-1,3-benzoksazynonu-2 o temperaturze topnienia 266–268°C po krystalizacji z etanolu, co stanowi 46,5% wydajności teoretycznej.

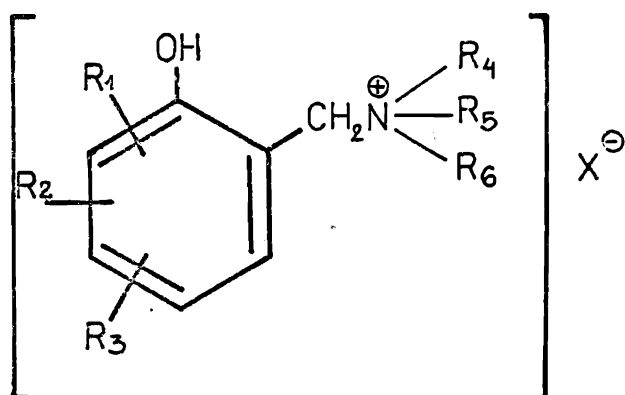
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania pochodnych 3,4-dwuhydro-2H-1,3- benzoksyzynonu-2 o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 i R_2 i R_3 mogą być jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru, atom chlorowca, grupę alkilową o 1–5 atomach węgla, grupę arylową, grupę alkoksylową, grupę nitrową, grupę cyjanową lub grupę sulfonamidową, z n a m i e n n y t y m, że sole 2-hydroksybenzylotrójalkiloamoniowe o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenia, 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 albo arylo- lub alkilosulfonianowy, poddaje się reakcji z cyjanianami metali alkalicznych w środowisku polarnego rozpuszczalnika, w temperaturze 70–140°C, w czasie 15–60 godzin.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako polarne rozpuszczalniki stosuje się nitrometan, acetonitryl, metyloetyloketon lub dwumetyloformamid.



Wzór 1



Wzór 2