

1
POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

48 464

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 26. I. 1963 (P 100 601)

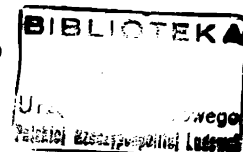
Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 1 1. SIERP. 1965

Kl. 30 i 3

MKP A 61 1 13/00

UKD



Współtwórcy wynalazku: Jadwiga Barbara Chylińska, Mieczysław Janowiec,
Tadeusz Urbański, Jan Venulet

Właściciel patentu: Grodziskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”
Przedsiębiorstwo Państwowe, Grodzisk Mazowiecki (Polska)

Sposób wytwarzania nowych środków bakteriobójczych i bakteriostatycznych

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych środków bakteriobójczych i bakteriostatycznych pochodnych 1,3-benzoksazyny o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza alkil, aralkil lub aryl, przy czym te dwa ostatnie rodniki mogą ewentualnie być podstawione chlorowcem, a R¹ oznacza chlorowiec albo aryl, ewentualnie podstawiony chlorowcem.

Otrzymywane związki odznaczają się silnym działaniem bakteriostatycznym lub bakteriobójczym i zarazem niską toksycznością oraz bezwonnnością. Różnią się więc korzystnie od fenoli, z których się je otrzymuje. Np. związek o ogólnym wzorze 1, w którym R¹ oznacza brom a R oznacza p-bromofenyl hamuje rozwój takich bakterii chorobotwórczych jak Salmonella typhi Escherichia Coli w stężeniu poniżej 1,9 mg% oraz Klebsiella Pneumoniae w stężeniu 3,9 mg% podczas gdy związek o wzorze 2 z którego otrzymuje się go (p-bromofenol) hamuje rozwój tych bakterii w stężeniu 31,2 mg% względnie 15,6 mg%. Toksyczność (DL 50 przy podawaniu dootrzewnym u myszy) dla pierwszego z tych związków wynosi powyżej 0,5 g/kg, podczas gdy dla p-bromofenolu wynosi 0,05 g/kg, czyli pochodna benzoksazyny jest ponad 10 razy mniej toksyczna od wyściowego fenolu. Toksyczność oksazyny otrzymanej z p-hydroksydwufenyli i benzyloaminy wynosi powyżej 0,5 g/kg. Związek ten hamuje wzrost różnych bakterii w stężeniu 1,9–3,9 mg%.

2

Według wynalazku, nowe środki wytwarza się przez poddawanie reakcji fenoli podstawionych w pozycji para do grupy hydroksylowej chlorowcem lub grupą aryłową ewentualnie podstawioną chlorowcem np. para-bromofenolu, para-hydroksydwufenyli, z formaldehydem lub z paraformaldehydem i alkilo-, aralkilo- lub aryloaminą, ewentualnie podstawioną chlorowcem np. metyloaminą, benzyloaminą, p-bromoaniliną. Reakcję prowadzi się w środowisku rozpuszczalnika np. alkoholu metylowego z dodatkiem wodorotlenku potasowego w przypadku użycia formaldehydu lub w dioksanie w przypadku stosowania wodnego roztworu formaldehydu w temperaturze do 100°C w warunkach pH zależnych od użytej aminy. W zależności od łatwości reagowania substratów proces, który prowadzi się w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika, przebiega w ciągu od kilkunastu minut do kilku godzin, przy czym otrzymuje się odpowiednią pochodną 1,3-benzoksazyny.

Produkt niekiedy wydziela się w postaci żywicy, i po pewnym czasie krystalizuje. Otrzymywanie krystalicznego produktu można ułatwić przez działanie na żywicę alkoholowym, eterowym lub chloroformowym roztworem chlorowodoru. Tworzy się wówczas krystaliczny chlorowodorek związku 1, który można oddzielić od roztworu, a następnie przez zalkalizowanie przeprowadzić w wolną zasadę.

Środki wytwarzane sposobem według wynalazku można stosować w postaci proszku lub roz-
tworów w rozpuszczalnikach organicznych np. w
metanolu, etanolu lub innych.

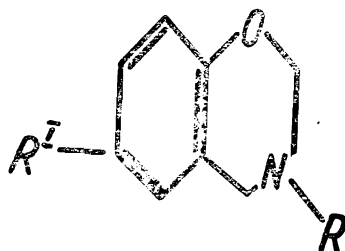
Przykład I. 2 mole paraformaldehydu roz-
puszcza się w 60 ml metanolu zawierającego 0,2
mola wodorotlenku potasowego dodanego w ce-
lu depolimeryzacji i rozpuszczenia paraformal-
dehydu. Tak otrzymany roztwór oziębia się do
temperatury 5°C i dodaje metanolowy roztwór 1
mola benzyloaminy (1 : 1), a następnie nasycony
metanolowy roztwór 1 mola p-hydroksydwufe-
nylu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się pod
chłodnicą zwrotną w ciągu jednej godziny. Po o-
ziębieniu mieszaniny reakcyjnej do temperatury
30–40°C wytrąca się w postaci krystalicznej
3,4-dwuwodoro-6-fenilo -3-benzylo-1,3-benzoksa-
zyna, która po krystalizacji z metanolu ma tem-
peraturę topnienia 89–90°C. Zastępując parafor-
maldehyd formaliną, a metanol dioksanem o-
trzymuje się podobne wyniki.

Przykład II. 2 mole paraformaldehydu
rozpuszcza się w 60 ml metanolu zawierającego
0,2 mola wodorotlenku potasowego. Tak otrzy-
many roztwór oziębia się do temperatury 5°C i
dodaje nasycony metanolowy roztwór 1 mola pa-
ra-bromoaniliny, a następnie metanolowy nasy-
cony roztwór 1 mola para-bromofenolu. Miesza-
ninę reakcyjną ogrzewa się do 95°C pod chłodni-
cą zwrotną przez 1 godzinę. Po zatężeniu roz-
tworu produkt wytrąca się w postaci krystalicz-
nej. Otrzymana 3,4-dwuwodoro-6-bromo-3-p-
bromofenilo-2H-1,3-benzoksazyna po krystaliz-
acji z metanolu ma temperaturę topnienia 109–
111°C.

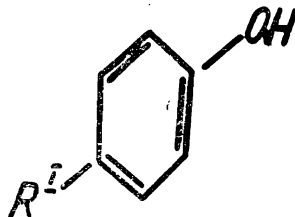
W analogiczny sposób jak podano w przykła-
dach można otrzymać między innymi takie po-
chodne jak: 3,4-dwuwodoro-3-metylo-6-bromo-
2H-1,3-benzoksazynę o temperaturze topnienia
88–90°C, 3,4-dwuwodoro-3 - p-bromofenilo -6,8-
dwubromo-2H-1,3-benzoksazynę o temperaturze
topnienia 116–118°C itp.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych środków bakte-
riobójczych i bakteriostatycznych, o wzorze o-
gólnym 1, w którym R oznacza alkil, aralkil
lub aryl, przy czym te dwa ostatnie rodniki
mogą być ewentualnie podstawione chlorow-
cem a R¹ oznacza chlorowiec albo aryl ewen-
tualnie podstawiony chlorowcem, znamien-
nym, że fenole podstawione w pozycji para
chlorowcem lub grupą aryłową, która może
być ewentualnie podstawiona chlorowcem
poddaje się reakcji z formaldehydem lub pa-
raformaldehydem i alkilo-, aralkilo- lub ary-
loaminą, przy czym te dwie ostatnie ewentu-
alnie mogą być podstawione chlorowcem, ko-
rzystnie w środowisku rozpuszczalnika orga-
nicznego.
2. Sposób według zastrz. 1, znamien-
nym, że w przypadku stosowania formaldehydu w po-
sta- ci paraformaldehydu, proces prowadzi się
w środowisku alkoholu metylowego.
3. Sposób według zastrz. 1, znamien-
nym, że w przypadku stosowania formaldehydu w po-
sta- ci wodnego roztworu, proces prowadzi się w
środowisku dioksanu.



Wzór 1



Wzór 2