



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 02.VI.1966 (P 133 203)

Pierwszeństwo: 22.III.1966 Niemiecka
Republika
Federalna

Opublikowano: 1.VI.1970

Kl. 12 p, 3

MKP C 07 d 87/20

UKD

Współtwórcy wynalazku: Heinz Kuch, Günther Seidl, Irmgard Hoffmann

Właściciel patentu: Farbwerke Hoechst A.G. vormals Meister Lucius
und Brüning, Frankfurt n/Menem (Niemiecka Re-
publika Federalna)

Sposób wytwarzania pochodnych benzoksazyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 3,1-benzoksazyny o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, cykloalkilowy, alkenylowy, cykloalkenylowy, aryłowy, aryloalkilowy lub niskocząsteczkową grupę dwualkiloaminoalkilową, przy czym w tej ostatniej grupie grupa dwualkiloaminowa może tworzyć pierścień, ewentualnie poprzez atom tlenu, siarki lub przez grupę iminową podstawioną grupą metylową lub benzyłową, R_1 oznacza atom wodoru, atom chlorowca, grupę metoksyłową, trójfluorometyłową lub nitrową, a R_2 oznacza rodnik alkilowy, aralkilowy lub aryłowy, przy czym pierścień aromatyczny jest ewentualnie podstawiony atomami chlorowca, grupami metoksyłowymi, trójfluorometyłowymi lub nitrowymi oraz ich soli z kwasami nieszkodliwymi pod względem fizjologicznym. Związki o wzorze 1 odznaczają się wartościowymi właściwościami farmakologicznymi, wykazują zarówno działanie depresyjne jak i pobudzające na ośrodkowy układ nerwowy, ponadto działają uspokajająco, wzmagają działanie noradrenalin i przedłużają działanie narkozy, a poza tym także działają przeciwbólowo i przeciwskurczowo przy niewielkiej toksyczności.

Według wynalazku związki o wzorze 1 wytwarza się drogą reakcji związku o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 i R_2 mają podane powyżej znaczenie, a X oznacza atom chloru lub bromu, gru-

2

pę hydroksylową, alkoksylową lub alkanoiloksyłową, reakcji z izocyjanianem o wzorze ogólnym $R-N=C=O$, w którym R ma podane powyżej znaczenie, lub ze związkiem tworzącym izocyjanian, takim jak chlorek kwasu karbaminowego i uretan, ewentualnie w obecności kwasów lub substancji odszczepiających wodę.

Związki o wzorze 1 otrzymuje się również przez poddanie związku o ogólnym wzorze 3, w którym R, R_1 , R_2 i X mają podane powyżej znaczenie, reakcji ze związkami odszczepiającymi siarkę, ewentualnie z jednoczesnym lub następnym działaniem kwasem.

Według wynalazku postępuje się również w ten sposób, że związek o wzorze ogólnym 2 poddaje się reakcji z chlorowcocyjanem o wzorze ogólnym $Y-C\equiv N$, w którym Y oznacza atom chloru, bromu lub jodu i ewentualnie następnie działa się kwasem lub przez redukcję związków o wzorze ogólnym 4, w którym R_1 i R_2 mają podane powyżej znaczenie, a R_3 oznacza rodnik alkilowy, alkenylowy, aralkilowy, chlorowcoalkilowy lub aryłowy lub niskocząsteczkową grupę dwualkiloaminoalkilową, przy czym w tej ostatniej grupie grupa dwualkiloaminowa może także tworzyć pierścień, ewentualnie poprzez atom tlenu lub siarki lub przez grupę iminową podstawioną grupą metylową lub benzyłową. Reakcję prowadzi się za pomocą kompleksowych wodoroków metali, przy czym w przypadku, gdy R_3 oznacza grupę chlo-

rowcoalkilową, związek o wzorze ogólnym 4 ewentualnie poddaje się przed redukcją lub po redukcji grupy acylowej, reakcji z dwualkiloaminami, które mogą być także zamknięte w pierścieniu, jak to opisano przy omawianiu znaczenia R. Otrzymane związki o wzorze 1 przeprowadza się ewentualnie następnie w sole addycyjne z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi.

Jako substancje wyjściowe o wzorze ogólnym 2 stosuje się korzystnie alkohole α -alkilo-2-aminobenzylowe, alkohole α -aryloalkilo-2-aminobenzylowe i 2-aminobenzhydrol. Spośród tej grupy związków wymienia się zwłaszcza: alkohol α -metylo-2-aminobenzylowy, alkohole α -metylo-2-aminofluorobenzylowe, alkohole α -metylo-2-aminochlorobenzylowe, alkohole α -metylo-2-aminobromobenzylowe, alkohole α -metylo-2-aminometoksybenzylowe, alkohole α -metylo-2-aminotrójfluorometylobenzylowe, alkohole α -metylo-2-aminonitrobenzylowe, alkohole α -metylo-2-amino-metoksychlorobenzylowe, alkohol α -etylo-2-aminobenzylowy, alkohole α -etylo-2-aminochlorobenzylowe, alkohole α -etylo-2-aminometoksybenzylowe, alkohole α -etylo-2-aminotrójfluorometylobenzylowe, alkohole α -etylo-2-aminonitrobenzylowe, alkohole α -etylo-2-amino-trójfluorometylo-chlorobenzylowe, alkohol α -propylo-2-aminobenzylowy, alkohole α -propylo-2-aminochlorobenzylowe, alkohole α -propylo-2-aminonitrobenzylowe, alkohol α -izopropylo-2-aminobenzylowy, alkohole α -izopropylo-2-aminobromobenzylowe, alkohole α -izopropylo-2-aminometoksybenzylowe, alkohol α -butylo-2-aminobenzylowy, alkohole α -butylo-2-aminochlorobenzylowe, alkohole α -benzylo-2-aminobenzylowy, alkohole α -benzylo-2-aminochlorobenzylowe, alkohole α -benzylo-2-aminometoksybenzylowe, przy czym podstawniki wymienione po „2-amino” mogą się znajdować w pierścieniu benzenowym w położeniu 3, 4, 5 lub 6. Poza tym stosuje się: 2-aminobenzhydrol, 2-aminofluorobenzhydrol, 2-aminochlorobenzhydrol, a zwłaszcza 2-amino-5-chlorobenzhydrol, 2-aminobromobenzhydrol, 2-aminometoksybenzhydrol, 2-aminotrójfluorometylobenzhydrol, 2-aminonitrobenzhydrol, a zwłaszcza 2-amino-5-nitrobenzhydrol, 2-amino-metoksychlorobenzhydrol, 2-aminonitro-bromobenzhydrol, 2-aminotrójfluorometylo-nitrobenzhydrol, 2-amino-trójfluorometylochlo-robenzhydrol, przy czym podstawniki wymienione po „2-amino” mogą się znajdować w położeniu 3, 4, 5 lub 6 w jednym pierścieniu benzenowym lub w położeniu 2', 3' lub 4' w drugim pierścieniu benzenowym. Poza tym stosuje się odpowiadające wyżej wymienionym alkoholom benzylowym i benzhydrolom niższe etery 0-alkilowe, na przykład eter metylowy 2-aminobenzhydrolu, eter etylowy 2-aminobenzhydrolu lub odpowiednie estry z niższymi alifatycznymi kwasami karboksylowymi, na przykład octany lub propioniany wymienionych alkoholi benzylowych i benzhydrolu. Jako substancje wyjściowe stosuje się także odpowiednie chlorowcopochodne jak metylo-2-amino-fenilo-chlorometan i metylo-2-aminofenilo-bromometan, fenilo-2-aminofenilo-chlorometan i fenilo-2-aminofenilobromometan, a także związki odpowiednio podstawione w grupach fenylowych oraz sole tych

związków z mocnymi kwasami, jak kwasy chlorowcowodorowe, kwas siarkowy oraz kwas benzenosulfonowy i kwas toluenosulfonowy.

Jako substancje wyjściowe o wzorze ogólnym 5 $R-N=C=O$ stosuje się kwas izocyjanowy i izocyjaniany, jak izocyjanian metylu, izocyjanian etylu, izocyjanian propylu, izocyjanian izopropylu, izocyjanian butylu, izocyjanian izobutylu, izocyjanian heksylu, izocyjanian cykloheksylu, izocyjanian allilu, izocyjanian cykloheksenylu, izocyjanian fenylu, izocyjanian benzylu i izocyjanian dwumetyloaminopropylu.

Reakcję związku o wzorze ogólnym 2, ze związkiem o wzorze ogólnym $R-N=C=O$ prowadzi się w temperaturze 0–200°C, korzystnie 20–130°C. Jako rozpuszczalniki lub rozcieńczalniki stosuje się wodę, niższe alkohole, jak metanol, etanol, izopropanol, etery, jak eter etylowy, czterowodorofuran, dioksan, glikol etylowy, eter jednometylowy glikolu etylenowego, eter jednoetylowy glikolu etylenowego, glikol dwuetylenowy i glikol trójetylenowy, a także węglowodory aromatyczne, jak benzen, toluen, ksylen, oraz chlorowane węglowodory, jak chlorobenzen, chloroform, chlorek metylenu, trójchloroetylen lub czterochloroetan.

Tworzące się pośrednio pochodne mocznika, które można wydzielić jako półprodukty, przeprowadza się następnie korzystnie w związki o wzorze 1 przez działanie na mieszaninę reakcyjną lub na wydzielone pochodne mocznika kwasami nieorganicznymi lub organicznymi lub środkami odszczepiającymi wodę, przy czym w zależności od szybkości reakcji korzystnie stosuje się podwyższoną temperaturę.

Przy reakcji halogenków o wzorze ogólnym 2, w którym X oznacza atom chloru lub bromu, ze związkami o wzorze ogólnym $R-N=C=O$ nie stosuje się kwasów lub środków odszczepiających wodę do cyklizacji utworzonych pośrednio pochodnych mocznika.

Uzyskane produkty o wzorze ogólnym 1, wyodrębnia się w znany sposób.

Stosowane jako substancje wyjściowe związki o wzorze ogólnym 3 uzyskuje się przez poddanie na przykład związku o wzorze ogólnym 2 reakcji z izotiocyjanianem o wzorze ogólnym $R-N=C=O$, w którym R ma podane powyżej znaczenie. Stosuje się izotiocyjaniany takie jak izotiocyjanian metylu, izotiocyjanian etylu, izotiocyjanian propylu, izotiocyjanian izopropylu, izotiocyjanian butylu, izotiocyjanian izobutylu, izotiocyjanian heksylu, izotiocyjanian cykloheksylu, izotiocyjanian allilu, izotiocyjanian cyklopentenylu, izotiocyjanian fenylu, izotiocyjanian benzylu, izotiocyjanian dwumetyloaminoetylu, izotiocyjanian piperydinoetylu, izotiocyjanian morfolinoetylu, izotiocyjanian N-metylopiperazynoetylu, izotiocyjanian dwumetyloaminopropylu, izotiocyjanian pirydynopropylu, izotiocyjanian morfolinopropylu i izotiocyjanian N-benzylpiperazynopropylu. Poza tym zamiast izotiocyjanianów można także stosować związki tworzące izotiocyjaniany (Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie. Wydanie IV. Tom IX, str. 867–878),

takie jak odpowiednie tiouretany lub estry kwasów dwutiokarbaminowych.

Usunięcie siarki z tiomoczników o wzorze ogólnym 3 prowadzi się stosując środki odszczepiające siarkę, jak tlenki metali ciężkich lub sole metali ciężkich, na przykład tlenek rtęciowy, tlenek srebra, tlenek ołowiu, trójtlenek arsenu, octan ołowiu, azotan srebra i chlorek rtęciowy, lub środki utleniające, jak podchloryn sodowy. Powstających przy tym pośrednio karbodwuimidów nie wydzielają się na ogół, gdyż przechodzą one łatwo w warunkach reakcji w produkty o wzorze 1. Postępuje się tak na przykład w przypadku stosowania związków o wzorze ogólnym 3, w którym X oznacza grupę hydroksylową, podczas gdy w przypadku stosowania związków o wzorze ogólnym 3, w którym X oznacza grupę alkoksylową lub alkanoiloksylową, konieczna jest równoczesna lub następna obróbka kwasami nieorganicznymi lub organicznymi.

Reakcję prowadzi się w temperaturze 20–200°C, korzystnie 50–120°C, w czasie od 15 minut do 30 godzin.

Jako środowisko reakcji stosuje się wodę, niższe alkohole, jak metanol, etanol, izopropanol, eter, jak eter etylowy, czterowodorofuran, dioksan, glikol etylenowy, eter jednometylowy glikolu etylenowego, eter jednoetylenowy glikolu etylenowego, węglowodory aromatyczne, jak benzen, toluen, ksylen, chlorowane węglowodory, jak chlorek metylenu, chloroform, dwuchloroetan, tróchloroetylen, a także aceton lub dwusiarczek węgla lub ich mieszaniny.

Reakcję związków o wzorze ogólnym 2 z chlorowocyanami prowadzi się korzystnie w obecności słabych zasad, na przykład soli metali alkalicznych i metali ziem alkalicznych z kwasami tłuszczowymi, jak octan sodowy, z węglanami, kwaśnymi węglanami i wodorotlenkami metali alkalicznych i metali ziem alkalicznych w temperaturach od –20 do 100°C, w czasie od 30 minut do 30 godzin. Jako rozpuszczalniki i rozcieńczalniki stosuje się zawierające wodę i bezwodne rozpuszczalniki organiczne, na przykład niższe alkohole, jak metanol, etanol, izopropanol, eter, jak eter etylowy, czterowodorofuran, dioksan, węglowodory aromatyczne, jak benzen, toluen, ksylen, chlorowane węglowodory, jak chlorek metylenu, chloroform, dwuchloroetan, chlorobenzen, a także aceton i pirydynę lub ich mieszaniny. Powstające pośrednio pochodne cyjanoamidu przechodzą z zamknięciem pierścienia w produkty o wzorze 1 albo samorzutnie albo pod działaniem kwasów.

Stosowane jako substancje wyjściowe związki o wzorze ogólnym 4 uzyskuje się na przykład przez acylowanie w znany sposób związków o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru, za pomocą halogenków lub bezwodników kwasów karboksylowych lub przez podanie ich reakcji z odpowiednimi wolnymi kwasami karboksylowymi przy zastosowaniu środków odszczepiających wodę, na przykład karbodwuimidów, jak dwu-(cykloheksylo)-karbodwuimid, lub chloromrówczanu etylowego w mieszaninie

z aminami trzeciorzędowymi, jak trójetylamina lub pirydyna.

Uzyskane w ten sposób związki o wzorze ogólnym 4 redukuje się w znany sposób za pomocą kompleksowych wodorków metali. Reakcję przeprowadza się w środowisku obojętnych rozpuszczalników, jak dioksan, eter, czterowodorofuran, ewentualnie w mieszaninie z węglowodarami aromatycznymi, w temperaturze od 0°C do temperatury wrzenia stosowanego rozpuszczalnika.

Jeżeli stosuje się związki chlorowcoacylowe, to można je albo najpierw poddawać reakcji z odpowiednimi aminami, jak dwumetyloamina, dwuetyloamina, dwupropyloamina, lub z odpowiednimi aminami heterocyklicznymi, jak piperydyna, pirolidyna, morfolina, N-metylopiperazyna lub N-benzylpiperazyna i następnie zredukować albo najpierw zredukować w opisany powyżej sposób, a następnie poddawać uzyskane związki chlorowcoalkilowe w znany sposób reakcji z wymienionymi aminami. Korzystne jest przy tym stosowanie nadmiaru aminy do wiązania wydzielającego się chlorowcowodoru.

Otrzymane związki o wzorze 1 przeprowadza się ewentualnie następnie w sole za pomocą kwasów nieorganicznych i organicznych. Jako kwasy nieorganiczne stosuje się na przykład kwasy chlorowcowodorowe, jak kwas solny i kwas bromowodorowy, a także kwas siarkowy, kwas fosforowy i kwas amidosulfonowy. Jako kwasy organiczne wymienia się kwas octowy, kwas propionowy, kwas mlekowy, kwas glikolowy, kwas glukonowy, kwas fumarowy, kwas maleinowy, kwas szczawiowy, kwas bursztynowy, kwas jabłkowy, kwas winowy, kwas cytrynowy, kwas benzoowy, kwas salicylowy, kwas acetylowy, kwas hydroksyetyanosulfonowy i kwas etylenodwuamino-czterooctowy, kwas embonowy, kwas naftaleno-dwusulfonowy i kwas toluenosulfonowy.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują przy nieznaczonej toksyczności już przy dozowaniu w niewielkich ilościach działanie hamujące na ośrodkowy układ nerwowy oraz działanie antykataleptyczne w teście z zastosowaniem tetrabenazyny.

Działanie produktów otrzymanych sposobem według wynalazku jest pod każdym względem wyraźnie lepsze od działania znanej 2-etyloamino-4H-3,1-benzoksazyny. Tak więc na przykład wytworzona sposobem według wynalazku 2-etyloamino-4-fenilo-6-chloro-4H-3,1-benzoksazyna jest o wiele mniej toksyczna od substancji porównawczej, ale ma przy tym znacznie silniejsze działanie uspokajające. Poza tym 2-etyloamino-4-fenilo-6-chloro-4H-3,1-benzoksazyna ma właściwości antykataleptyczne, jak również działanie powodujące rozluźnienie mięśni i przedłużające działanie narkozy; właściwości tych nie wykazuje substancja porównawcza. Występujące przy wspomnianym powyżej działaniu uspokajającym działanie depresyjne na ośrodkowy układ nerwowy sprawdzono przez zbadanie samorzutnej i sztucznie wywołanej ruchliwości na myszach oraz za pomocą testu na senność (Nieschulz O. i in.: *Arzneimittelforsch.* 6, 651 (1956), a przedłużenie działania narkozy — w znany sposób. Przerwanie lub zlikwidowanie

wanie katalepsji wywołanej u myszy za pomocą 2-keto-3-izobutylo-9,10-dwumetoksy-1,2,3,4,6,7-sześciowodoro-11 bH-benzo α -chinolizyny (tetrahenazy-ny) sprawdzono przy zastosowania zmodyfikowanego programu badań opisanego przez Sulsera i in. (—Fed. Proc. 19, 268 (1960) i Ann. N. Y. Acad. Sci. 96, 279 (1962).

Przykład I. 2-etyloamino-4-metylo-4H-3,1-benzoksazyna.

a) 13,7 g alkoholu α -metylo-2-aminobenzylowego ogrzewa się w ciągu 10 minut w temperaturze 90–100°C z 13,0 g izotiocyanianu etylu. Krystalizując powoli przy ochładzaniu mieszaninę reakcyjną rozciera się z eterem naftowym i wydziela się krystaliczny osad przez odsączenie pod próżnią. Przez przekrystalizowanie z benzenu uzyskuje się 20,6 g (92% wydajności teoretycznej) N-etylo-N'-[2-(α -hydroksyetylo)]-fenylotiomocznika w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 108–110°C.

b) 22,4 g tiomocznika uzyskanego według punktu a) ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną mieszając w ciągu 30 minut z 40 g tlenu rtęciowego w 200 ml etanolu. Mieszaninę reakcyjną filtruje się na gorąco i odparowuje się rozpuszczalnik pod próżnią. Pozostaje przy tym 2-etyloamino-4-metylo-4H-3,1-benzoksazyna w postaci bezbarwnego oleju, który szybko zestala się w postaci krystalicznej. Po przekrystalizowaniu z eteru naftowego uzyskuje się 16,5 g (87% wydajności teoretycznej) bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 66–68°C.

Przykład II. 2-cykloheksyloamino-4-metylo-4H-3,1-benzoksazyna.

Na 27,8 g N-cykloheksylo-N'-[2-(α -hydroksyetylo)]-fenylotiomocznika (temperatura 143–145°C po krystalizacji z mieszaniny octanu etylu i eteru naftowego), uzyskanego analogicznie do przykładu Ia przez reakcję alkoholu α -metylo-2-amino-benzylowego z izotiocyanianem cykloheksylu z wydajnością 78%, działa się tlenkiem rtęciowym. Po przekrystalizowaniu surowego produktu z eteru naftowego uzyskuje się 18,5 g (76% wydajności teoretycznej) 2-cykloheksyloamino-4-metylo-4H-3,1-benzoksazyny w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 107–109°C.

Przykład III. 2-etyloamino-4-fenilo-4H-3,1-benzoksazyna.

a) Roztwór 40 g 2-aminobenzhydrolu w 500 ml eteru zadaje się 35 g izotiocyanianu etylu i pozostawia w ciągu 48 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie oddestylowuje się pod próżnią około 2/3 rozpuszczalnika i wydziela się krystaliczny osad przez odsączenie pod próżnią. Uzyskuje się w ten sposób 51 g czystego N-etylo-N'-[2-(α -hydroksybenzylo)]-fenylotiomocznika o temperaturze topnienia 119–121°C.

b) 28,6 g tiomocznika uzyskanego według punktu a) ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną mieszając w ciągu 1 godziny z 40 g tlenu rtęciowego. Po dalszej przeróbce mieszaniny reakcyjnej, jak opisano w przykładzie Ib, uzyskuje się 2-etyloamino-4-fenilo-4H-3,1-benzoksazynę w postaci jasnożółtego oleju, który po pewnym czasie zestala się w postaci krystalicznej. Dalsze oczyszczanie

nie przeprowadza się metodą chromatograficzną na obojętnym tlenku glinu o aktywności II przy zastosowaniu mieszaniny benzenu z eterem naftowym w stosunku 1:1 oraz benzenu jako środka eluującego; uzyskuje się 17,5 g (60% wydajności teoretycznej) bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 76–78°C (po krystalizacji z heksanu).

Przykład IV. 2-etyloamino-4-fenilo-6-bromo-4H-3,1-benzoksazyna.

a) Przez reakcję 28 g 5-bromo-2-aminobenzhydrolu z 17 g izotiocyanianu etylu w 200 ml eteru analogicznie do przykładu IIIa uzyskuje się 29 g (79% wydajności teoretycznej) N-etylo-N'-[4-bromo-2-(α -hydroksybenzylo)]-fenylotiomocznika o temperaturze topnienia 148–150°C.

b) 18 g tiomocznika uzyskanego według punktu a) ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną mieszając w ciągu 30 minut z 22 g tlenu rtęciowego w 250 ml etanolu. Po dalszej przeróbce, jak opisano w przykładzie Ib, uzyskuje się 13,5 g (82% wydajności teoretycznej) 2-etyloamino-4-fenilo-6-bromo-4H-3,1-benzoksazyny o temperaturze topnienia 128–129°C (po krystalizacji z mieszaniny benzenu i eteru naftowego).

Przykład V. 2-metyloamino-4-fenilo-6-chloro-4H-3,1-benzoksazyna.

Analogicznie do przykładu IV b) uzyskuje się z 31 g N-metylo-N'-[4-chloro-2-(α -hydroksybenzylo)]-fenylotiomocznika, 21 g (77% wydajności teoretycznej) 2-metyloamino-4-fenilo-6-chloro-4H-3,1-benzoksazyny o temperaturze topnienia 149–150°C (po krystalizacji z mieszaniny benzenu i eteru naftowego).

Przykład VI. 2-etyloamino-4-fenilo-6-chloro-4H-3,1-benzoksazyna.

a) 32 g N-etylo-N'-[4-chloro-2-(α -hydroksybenzylo)]-fenylotiomocznika, poddaje się reakcji z tlenkiem rtęciowym, jak opisano w przykładzie IV b); uzyskuje się 27 g (94% wydajności teoretycznej) 2-etyloamino-4-fenilo-6-chloro-4H-3,1-benzoksazyny w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 124–125°C.

b) 18 g tiomocznika wymienionego w punkcie a) ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną mieszając w ciągu 45 minut z 23 g tlenu rtęciowego w 250 ml etanolu. Przesącza się na gorąco i odparowuje się rozpuszczalnik pod próżnią. Przez wielokrotną ekstrakcję olejistej pozostałości gorącym eterem naftowym można uzyskać 11 g (77% wydajności teoretycznej) 2-etyloamino-4-fenilo-6-chloro-4H-3,1-benzoksazyny o temperaturze topnienia 124–125°C.

Przykład VII. 2-amino-4-fenilo-6-chloro-4H-3,1-benzoksazyna.

a) Do roztworu 70,2 g 5-chloro-2-aminobenzhydrolu w 300 ml lodowatego kwasu octowego wprowadza się porcjami mieszając i chłodząc w ciągu około 15 minut 30 g cyjanianu potasowego. Po dalszych 10 minutach ogrzewa się mieszaninę reakcyjną w ciągu 15 minut na łaźni parowej i rozcieńcza wodą po uprzednim ochłodzeniu. Wytrącony N-[4-chloro-2-(α -hydroksybenzylo)]-fenylotiomocznik odsącza się pod próżnią po 2–3 godzinach, przemycza wodą, suszy i przekrystalizowuje

wuje z mieszaniny octanu etylu i eteru naftowego. Uzyskuje się 61,5 g (74% wydajności teoretycznej) bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 157–159°C.

b) 14 g mocznika wytworzonego według punktu a) ogrzewa się na łaźni parowej, mieszając w ciągu 5–10 minut z 50 ml 48%-owego kwasu bromowodorowego i następnie szybko chłodzi. Rozcieńcza się wodą, dekantuje, rozpuszcza w chlorku metylenu i wytrąca z rozcieńczonym ługiem sodowym. Roztwór w chlorku metylenu przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostają surową 2-amino-4-fenyl-6-chloro-4H-3,1-benzoksazynę przeprowadza się następnie w szczawian, który krystalizuje z mieszaniny etanolu i eteru w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 167–168°C. Wydajność wynosi 12 g (69% wydajności teoretycznej). Przez wytrącanie szczawianu z chlorkiem metylenu i rozcieńczonym ługiem sodowym oraz zagęszczenie fazy organicznej, można uzyskać wolną zasadę, która po przekrystalizowaniu z mieszaniny benzenu i eteru naftowego topi się w temperaturze 133–134°C.

Przykład VIII. 2-etyloamino-4-fenyl-4H-3,1-benzoksazyna.

a) Do roztworu 20 g 2-aminobenzhydrolu w 200 ml chloroformu wkrapla się mieszając i chłodząc lodem w ciągu 30 minut 7,1 g świeżo destylowanego izocyjanianu etylu w 30 ml chloroformu. Miesza się jeszcze w ciągu 30 minut w temperaturze pokojowej i usuwa się następnie rozpuszczalnik pod próżnią. Pozostały brunatny olej rozpuszcza się w gorącym benzenie i do roztworu benzenowego dodaje się powoli eter naftowy. Przy ochładzaniu wykrystalizowuje 19 g (70% wydajności teoretycznej) N-etylo-N'-[2-(α -hydroksybenzylo)]-fenylomocznika o temperaturze topnienia 132–134°C.

b) Do zawiesiny 13,5 g pochodnej mocznika wytworzonej według punktu a) w 100 ml etanolu dodaje się mieszając 17,5 g kwasu p-toluenosulfonowego, a następnie ogrzewa się w ciągu 45 minut pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu alkaliczuje się ługiem sodowym, rozcieńcza wodą i ekstrahuje eterem. Z przemytego wodą i wysuszonego nad siarczanem sodowym roztworu eterowego uzyskuje się po odparowaniu rozpuszczalnika 2-etyloamino-4-fenyl-4H-3,1-benzoksazynę w postaci żółtawego oleju. Przez rozpuszczenie w heksanie i wytrącenie uzyskuje się 7,2 g (57% wydajności teoretycznej) bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 76–78°C, które nie wykazują obniżenia temperatury topnienia w mieszaninie ze związkiem wytworzonym według przykładu III b).

Przykład IX. 2-etyloamino-4-fenyl-6-chloro-4H-3,1-benzoksazyna.

a) 13 g 2-amino-4-fenyl-6-chloro-4H-3,1-benzoksazyny wprowadza się mieszając w temperaturze pokojowej do 100 ml bezwodnika octowego. Po początkowym rozpuszczeniu związek acetylowy wytrąca się szybko w postaci krystalicznego osadu. Chłodzi się jeszcze w ciągu 1–2 godzin w

lodzie, odsącza się pod próżnią i przemywa się niewielką ilością eteru. Można w ten sposób uzyskać 11 g (73% wydajności teoretycznej) czystej 2-acetylo-amino-4-fenyl-6-chloro-4H-3,1-benzoksazyny o temperaturze topnienia 147–148°C.

b) Do roztworu 26 g 2-amino-4-fenyl-6-chloro-4H-3,1-benzoksazyny w 200 ml pirydyny wkrapla się powoli, mieszając i chłodząc lodem, 9 ml chlorku acetylu. Następnie miesza się jeszcze w ciągu 30 minut w temperaturze 0°C i w ciągu 30 minut w temperaturze pokojowej, po czym wylewa się mieszaninę reakcyjną do około 2 litrów wody. Po zestaleniu się osadu, który początkowo ma konsystencję nieco zbliżoną do smoły, oddziela się go przez odsączenie pod próżnią, przemywa wodą i suszy. Po przekrystalizowaniu z etanolu uzyskuje się 25,5 g (85% wydajności teoretycznej) 2-acetyloamino-4-fenyl-6-chloro-4H-3,1-benzoksazyny o temperaturze topnienia 147–148°C.

c) 15 g związku uzyskanego według punktu a) lub b) redukuje się za pomocą 2 g wodoru litowo-glinowego w 300 ml bezwodnego eteru. Następnie ogrzewa się mieszaninę reakcyjną do wrzenia mieszając pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1½ godziny, po czym rozkłada się ją ostrożnie wodą i odsącza się wytrącony wodorotlenek glinu. Przesącz przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Po przekrystalizowaniu pozostałości z mieszaniny benzenu i eteru naftowego uzyskuje się 11 g (76% wydajności teoretycznej) 2-etyloamino-4-fenyl-6-chloro-4H-3,1-benzoksazyny w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 122–124°C, nie wykazujących obniżenia temperatury topnienia w mieszaninie ze związkiem wytworzonym według przykładu VI.

Przykład X. 2-amino-4-fenyl-6-chloro-4H-3,1-benzoksazyna.

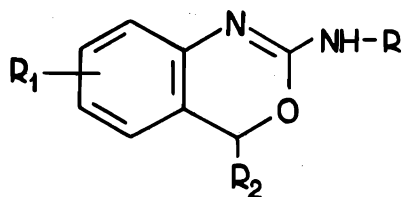
Do roztworu 5,2 g bromocyjanu w 180 ml metanolu wkrapla się powoli, mieszając i chłodząc lodem, 11,7 g 2-amino-5-chlorobenzhydrolu i 4 g bezwodnego octanu sodowego w 180 ml metanolu. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się przez noc w temperaturze pokojowej, po czym usuwa się rozpuszczalnik pod próżnią, a pozostałość ekstrahuje się eterem. Przemyty wodą i wysuszony nad siarczanem sodowym roztwór eterowy daje po odparowaniu brunatny olej, z którego można uzyskać za pomocą kwasu szczawiowego w acetonie 5,1 g 2-amino-4-fenyl-6-chloro-4H-3,1-benzoksazyny w postaci szczawianu. Substancja ta topi się po przekrystalizowaniu z mieszaniny alkoholu i eteru w temperaturze 167–168°C z rozkładem i jest identyczna ze związkiem opisanym w przykładzie VII.

Zastrzeżenie patentowe

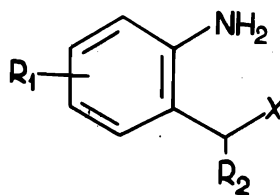
Sposób wytwarzania pochodnych benzoksazyny o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, cykloalkilowy, alkenylowy, cykloalkenylowy, arylowy, aralkilowy lub niskocząsteczkową grupę dwualkiloaminoalkilową, przy czym w tej ostatniej grupie grupa dwualki-

loaminowa może także tworzyć pierścień, ewentualnie poprzez atom tlenu lub siarki albo przez grupę iminową podstawioną grupą metylową lub benzyłową, R_1 oznacza atom wodoru, atom chlorowca, grupę metoksyłową, trójfluorometyłową lub nitrową, a R_2 oznacza rodnik alkilowy, aralkilowy lub aryłowy, przy czym pierścień aromatyczny jest ewentualnie podstawiony atomami chlorowca, grupami metoksyłowymi, trójfluorometyłowymi lub nitrowymi, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 i R_2 mają podane powyżej znaczenie, a X oznacza atom chloru, bromu lub grupę hydroksyłową, alkoksylową lub alkanoiloksylową poddaje się reakcji z izocyjanianem o wzorze ogólnym $R-N=C=O$, w którym R ma podane powyżej znaczenie, lub z odpowiednim związkiem tworzącym izocyjanian, takim jak chlorek kwasu karbaminowego i uretan, ewentualnie z dodatkiem kwasów lub środków odszczepiających wodę, albo związek o wzorze ogólnym 3, w którym R, R_1 , R_2 , i X mają podane powyżej znaczenie, poddaje się reakcji ze środkami odszczepiającymi siarkę, ewentualnie przy jednoczesnym lub następnym działaniu kwasem,

albo związek o wzorze ogólnym 2 poddaje się reakcji z chlorowcocyjanem o wzorze ogólnym $Y-C=N$, w którym Y oznacza atom chloru, bromu lub jodu, ewentualnie z następnym działaniem kwasem, albo związek o wzorze ogólnym 4, w którym R_1 i R_2 mają podane powyżej znaczenie, a R_3 oznacza rodnik alkilowy, alkenylowy, aralkilowy, chlorowcoalkilowy, aryłowy lub niskocząsteczkową grupę dwualkiloaminową, przy czym w tej ostatniej grupie grupa dwualkiloaminowa może także tworzyć pierścień, ewentualnie poprzez atom tlenu lub siarki lub przez grupę iminową podstawioną grupą metylową lub benzyłową, redukuje się za pomocą kompleksowych wodorków metali, przy czym w przypadku, gdy R_3 oznacza grupę chlorowcoalkilową, związek o wzorze ogólnym 4 ewentualnie poddaje się, przed redukcją lub po redukcji grupy acylowej — reakcji z dwualkiloaminami, które mogą być także zamknięte w pierścień, jak to opisano przy podaniu znaczenia R, po czym uzyskane związki o wzorze 1 przeprowadza się ewentualnie w sole addycyjne z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi.

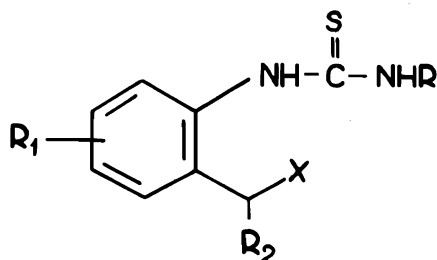


WZÓR 1

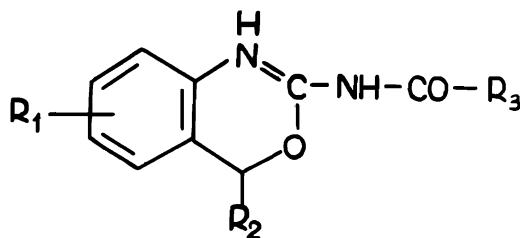


WZÓR 2

Dokonano jednej poprawki



WZÓR 3



WZÓR 4