

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL** (11) **235729**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **420129**

(51) Int.Cl.
C07D 265/14 (2006.01)

(22) Data zgłoszenia: **09.01.2017**

(54) **3-(4-Bromofenetylo)-6-(tert-butylo)-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,3]oksazyna
i sposób otrzymywania
3-(4-bromofenetylo)-6-(tert-butylo)-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,3]oksazyny**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
16.07.2018 BUP 15/18

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:
05.10.2020 WUP 15/20

(73) Uprawniony z patentu:

**UNIWERSYTET PRZYRODNICZY
WE WROCŁAWIU, Wrocław, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:

**AGATA ARENDT, Głogów, PL
SŁAWOMIR SZAFERT, Wrocław, PL
JOLANTA EJFLER, Wrocław, PL
ELŻBIETA GĘBAROWSKA, Malin, PL**

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Anna Kasperowicz

PL 235729 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest 3-(4-bromofenetylo)-6-(tert-butylo)-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,3]oksazyna o wzorze 4 przedstawionym na rysunku oraz sposób jej otrzymywania.

Związek ten jest biologicznie czynny i może znaleźć zastosowanie w przemyśle farmaceutycznym i spożywczym.

Z literatury wiadomo, że benzoksazyny wykazują aktywność biologiczną, w tym mikrobiologiczną.

Opisano kilka sposobów syntezy benzoksazyn, w tym otrzymywanie tych związków w kondensacji Mannicha, czyli reakcji fenoli z formaldehydem i pierwszorzędowymi aminami. Inne metody to kondensacja aminofenoli z alifatycznymi aldehydami lub ketonami prowadzona w obecności katalizatorów (TsOH) oraz reakcje katalizowane rodem, reakcje regioselektywnego karbonylowania pochodnych amin aromatycznych (Burke W.J. i wsp., 1954. Condensation of hydroxyaromatic compounds with formaldehyde and primary aromatic amines, *J. Am. Chem. Soc.* 76:1677–1679; Szatmari I. i wsp. 2004. Synthesis of 2,4-diaryl-3,4-dihydro-2Hnaphth[2,1-e][1,3]oxazines and Study of the Effects of the Substituents on Their Ring-Chain Tautomerism, *Eur. J. Org. Chem.* 2231–2238; Campi E.M. i wsp. 1994. Allylic rearrangements during the rhodium-catalysed reactions of 2-allyloxybenzylamines and 2-(N-allyl-Nbenzylamino) benzylamin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 24: 2763–2764).

Nowe pochodne i bardziej efektywne sposoby syntezy benzoksazyn o wyższej aktywności biologicznej nadal są poszukiwane (Tang Z., Zhu Z., Xia Z. i wsp. (2012). Synthesis and Fungicidal Activity of Novel 2,3-Disubstituted-1,3-benzoxazines. *Molecules*, 17: 8174-8185).

Dotychczas, w literaturze nie jest znana 3-(4-bromofenetylo)-6-(tert-butylo)-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,3]oksazyna ani sposób jej wytwarzania.

Istotą wynalazku jest 3-(4-bromofenetylo)-6-(tert-butylo)-3,4-dihydro- 2H-benzo[e][1,3]oksazyna.

Istotą sposobu otrzymywania 3-(4-bromofenetylo)-6-(tert-butylo)-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,3]oksazyny jest to, że do roztworu 4-*tert*-butylofenolu w metanolu, dodaje się *p*-bromofeniloetyloaminę oraz 37% wodny roztwór formaldehydu, następnie mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną przez co najmniej 72 godziny, po czym rozpuszczalniki odparowuje się na wyparce. Do produktu przejściowego w postaci oleju, dodaje się metanol i całość pozostawia w temperaturze co najmniej -30°C, na co najmniej 48 godzin w celu wytrącenia białego osadu, który filtruje się, przemywa metanolem i suszy pod próżnią, w wyniku czego otrzymuje się 3-(4-bromofenetylo)-6-(tert-butylo)-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,3]oksazynę.

Zaletą wynalazku jest możliwość otrzymywania związku o aktywności biologicznej.

P r z y k ł a d

Do roztworu 4-*tert*-butylofenolu o wzorze 1 (1.362 g, 9.07 mmol) w 20 mL metanolu, dodaje się *p*-bromofeniloetyloaminę o wzorze 2 (1.41 mL, 9.07 mmol) oraz 37% wodny roztwór formaldehydu o wzorze 3 (1.80 mL, 22.67 mmol). Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną przez 72 godziny. Następnie rozpuszczalniki odparowuje się na wyparce. Do surowego produktu, w postaci oleju, dodaje się 10 mL metanolu i całość pozostawia w zamrażarce w temp. -30 °C. Po 48 godzinach wytrąca się biały osad, który filtruje się i przemywa w 15 mL metanolu. Po osuszeniu pod próżnią otrzymuje się 3-(4-bromofenetylo)-6-(tert-butylo)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,3]oksazynę o wydajności procesu 1.629 g (4.35 mmol), 48%. Mp: 73°C.

Analiza produktu: mp: 73°C. HRMS(ESI) obliczona dla: C₂₀H₂₅BrNO: 374.1114 [M + H]⁺, otrzymana: 374.1113.

IR (cm⁻¹, nujol) 1229 (C-O-C), 1159 (C-N-C), 938.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.41–7.38 (m, 2H), 7.15 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.11–7.08 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.03–3.01 (m, 2H), 2.85–2.82 (m, 2H), 1.28 (s, 9H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 151.99 (s), 143.51 (s), 139.04 (s), 131.56 (s), 130.61 (s), 124.85 (s), 124.20 (s), 120.07 (s), 119.42 (s), 116.03 (s), 82.39 (s), 52.93 (s), 50.89 (s), 34.43 (s), 34.22 (s), 31.65 (s).

Zastrzeżenia patentowe

1. 3-(4-Bromofenetylo)-6-(tert-butylo)-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,3]oksazyna, o wzorze 4.
2. Sposób wytwarzania 3-(4-bromofenetylo)-6-(tert-butylo)-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,3]oksazyny, **znamienny tym**, że do roztworu 4-*tert*-butylofenolu o wzorze 1 w metanolu, dodaje się *p*-bromofenyloetyloaminę o wzorze 2 oraz 37% wodny roztwór formaldehydu o wzorze 3, następnie mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną przez co najmniej 72 godziny, po czym rozpuszczalniki odparowuje się na wyparce, następnie do produktu przejściowego w postaci oleju, dodaje się metanol i całość pozostawia w temperaturze co najmniej -30°C, na co najmniej 48 godzin w celu wytrącenia białego osadu, który filtruje się, przemywa metanolem i suszy pod próżnią, w wyniku czego otrzymuje się 3-(4-bromofenetylo)-6-(tert-butylo)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,3]oksazynę o wzorze 4.

Rysunek

