

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY

67024

Patent dodatkowy
do patentu _____

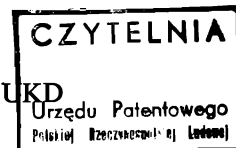
Kl. 12p,10/10

Zgłoszono: 29.XII.1969 (P 137 825)

Pierwszeństwo: _____

MKP C07d 87/52

Opublikowano: 28.II.1973



Współtwórcy wynalazku: Czesław Bełżecki, Jerzy Trojnar

Właściciel patentu: Polska Akademia Nauk (Instytut Chemii Organicznej), Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania nowych dwucyklicznych pochodnych 1,2,4-oksadiazyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych dwucyklicznych pochodnych 1,2,4-oksadiazyny o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru lub resztę niskoalkilową, n oznacza liczbę całkowitą 1 lub 2.

Nowe związki heterocykliczne przedstawione ogólnym wzorem 1 stanowią układ skondensowanych [2,1-c] pierścieni imidazolidyny lub heksahydropirydyny z dwuhydro-1,4,2-oksadiazynonem-(5). Cechą charakterystyczną tych pochodnych jest występowanie w każdym z nich układu hydroksyguanidyny.

Związki o wzorze ogólnym 1 nie były dotychczas otrzymywane. Sposób według wynalazku czyni je łatwo dostępne, a tym samym umożliwia wykorzystanie tych nowych związków jako produktów wyjściowych w syntezie preparatów o czynności biologicznej.

Stwierdzono, że nowe związki o wzorze 1 otrzymuje się, jeżeli cykliczny S-niskoalkilo-N,N'-polietylenoizotiomocznik o wzorze ogólnym 2 w którym R i n mają wyżej podane znaczenie a R' oznacza niskoalkilową resztę, poddaje się reakcji z kwasem aminooksyoctowym, a otrzymaną pochodną o-metylenokarboksylową N,N'-alkileno-N"-hydroksyguanidyny w postaci jonu obojnego o wzorze ogólnym 3, w którym R i n mają wyżej podane znaczenie, estryfikuje się w znany sposób. Powstające w wyniku estryfikacji estry są na tyle reaktywne, że samorzutnie ulegają cyklizacji z od-szczepieniem alkanolu w trakcie biegu reakcji estryfikacji.

2

Proces estryfikacji prowadzi się za pomocą znanych środków estryfikujących, zwłaszcza za pomocą niskich alkanoli wobec kwasów mineralnych, na przykład metanolem wobec kwasu siarkowego, lub za pomocą estrów niskich alkanoli z kwasami nieorganicznymi na przykład siarczanu dwumetylowego lub dwuetylowego, lub za pomocą dwuazometanu użytego w ilościach stechiometrycznych.

Związki wyjściowe stosowane w sposób według wynalazku są otrzymywane łatwo w znany sposób. Kwas aminooksyoctowy w postaci roztworu otrzymuje się z jego semichlorowodoru przez rozpuszczenie w dwumetyloformamidzie, zadanie stechiometryczną ilością trójmetyloaminy i odsączenie od wydzielonego chlorowodoru trójmetyloaminy. Sposób ten jest korzystniejszy od stosowanych dotychczas w tego typu reakcjach wymiany grupy S-niskoalkilowej w izotiomocznikach przez inne aminy, a polegające na stosowaniu aminy lub izotiomocznika w postaci soli.

Sposób według wynalazku prowadzi bezpośrednio do wyodrębniania nierozpuszczalnego w dwumetyloformamidzie czystego produktu wymiany bez konieczności oczyszczania go od soli amin lub soli nieorganicznych. Poniższe przykłady precyzują sposób według wynalazku nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. 1,16 g S-metyloetylenoizotiomocznika rozpuszczono w 20 ml bezwodnego dwumetyloformamidu, po czym dodano roztwór 0,99 g kwasu aminooksyoctowego w 10 ml bezwodnego dwumetyloformamidu. Całość mieszano i ogrzewano w temperaturze oko-

to 80°C aż do zniknięcia wydzielenia metylomerkaptanu. Wydzielony osad odsączono i przemyto eterem. Otrzymano w ten sposób 1,4 g pochodnej O-metylenokarboksyłowej N,N'-etyleno-N''-hydroksyguanidyny o temperaturze topnienia 168—170°C (z rozkładem).

Użyty jako półprodukt wolny kwas aminoksyoctowy otrzymać można w postaci roztworu przez rozpuszczenie 1,09 g semichlorowodoru kwasu aminoksyoctowego w 10 ml bezwodnego dwumetyloformamidu, dodanie 0,5 g bezwodnej trójetyloaminy i odsączenie wydzielonego osadu.

1,6 g pochodnej O-metylenokarboksyłowej N,N'-etyleno-N''-hydroksyguanidyny rozpuszczono w 25 ml absolutnego metanolu i podczas chłodzenia dodano niewielkimi porcjami równomolową ilość dwuazometanu w roztworze eterowym. Po zakończeniu reakcji roztwór odparowano do sucha, pozostałość rozpuszczono w chloroformie, przesączono, odparowano do sucha i pozostałość krystalizowano z benzenu. Otrzymano 1,1 g 3,4,6,7-tetrahydroimidazo-(2,1-c)-1,4,2-oksadiazyn-4-onu o temperaturze topnienia 167—170°C.

Przykład II. 3,2 g (0,02 mola) pochodnej O-metylenokarboksyłowej N,N'-etyleno-N''-hydroksyguanidyny, otrzymanej jak w przykładzie I, rozpuszczono w 25 ml absolutnego etanolu, dodano około 0,5 ml stężonego kwasu siarkowego. Całość ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin, po czym zobojętniono alkoholaniem sodowym wobec fenoltaleiny, odsączono, przesącz odparowano do sucha. Pozostałość oczyszczono analogicznie jak w przykładzie I. Otrzymano 1,9 g 3,4,6,7-tetrahydroimidazo-(2,1-c)-1,4,2-oksadiazyn-4-onu o temperaturze topnienia 167—170°C.

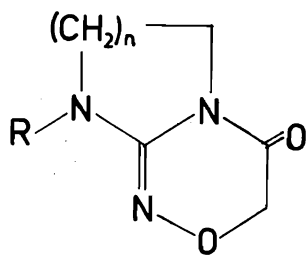
Przykład III. 3,46 g pochodnej O-metylenokarboksyłowej N,N'-propyleno-N''-hydroksyguanidyny o temperaturze topnienia 196—198°C, (otrzymanej przez reakcję S-metylopropylenoizotiomocznika z kwasem aminoksyoctowym według przykładu I) rozpuszczono w absolutnym metanolu i analogicznie jak w przykła-

dzie I zadano równomolową ilość dwuazometanu. Reakcję prowadzono tak jak w przykładzie I i otrzymano 2,3 g 3,4,6,7,8,9-heksahidropiryrido-(2,1-c)-1,4,2-oksadiazyn-4-onu o temperaturze topnienia 147—148°C.

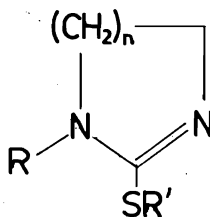
5 Przykład IV. 3,4 g pochodnej O-metylenokarboksyłowej N,N'-propyleno-N''-hydroksyguanidyny otrzymanej sposobem analogicznym jak podano w przykładzie I wychodząc z S-metylowej pochodnej N,N'-propylenoizotiomocznika, rozpuszczono w 40 ml bezwodnego metanolu, dodano roztwór alkoholanu sodowego sporządzony z 0,4 g metalicznego sodu, wkróplono 1,2 g siarczanu dwumetylowego, pozostawiono w ciągu 12 godzin w temperaturze pokojowej, odparowano do sucha. Suchą pozostałość wyciągnięto ligroiną, odparowano, surowy produkt krystalizowano z benzenu. Otrzymano 9-metylo-3,4,6,7,8,9-heksahidropiryrido [2,1-c] 1,4,2-oksadiazyn-4-on z wydajnością 68% o temperaturze topnienia 80—81°C.

Zastrzeżenie patentowe

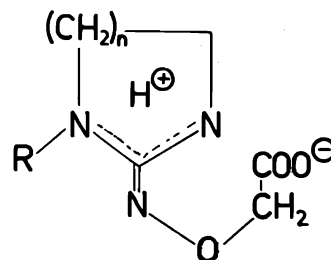
Sposób wytwarzania nowych dwucyklicznych pochodnych 1,2,4-oksadiazyny o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru lub resztę niskoalkilową zaś n oznacza liczbę całkowitą 1 lub 2, **znajmiony tym, że** cykliczny S-niskoalkilo-N,N'-polimetylenoizotiomocznik o wzorze ogólnym 2, w którym R i n mają wyżej podane znaczenie a R' oznacza resztę niskoalkilową poddaje się reakcji z kwasem aminoksyoctowym, a otrzymaną pochodną O-metylenokarboksyłową N,N'-alkileno-N''-hydroksyguanidyny w postaci jonu obojnego o wzorze 3, w którym R i n mają wyżej podane znaczenie, estryfikuje się w znany sposób, zwłaszcza za pomocą niskich alkanoli wobec kwasów mineralnych lub estrów niskich alkanoli z kwasami nieorganicznymi, lub dwuazometanu użytego w ilościach stechiometrycznych.



wzór 1



wzór 2



wzór 3