



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 18.03.77 (P. 196776)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 25.09.78

Opis patentowy opublikowano: 20.08.1981

Int. Cl.²

C07D 263/56

CZYTELNICIA

Urzędu Patentowego

Twórcy wynalazku: Zbigniew Witczak, Maria Królikowska

Uprawniony z patentu: Akademia Medyczna, Łódź (Polska)

Sposób wytwarzania pochodnych 2-styrylobenzoksazolu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych 2-styrylobenzoksazolu o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_3 oznaczają rodnik alkoksylowy lub atom wodoru, R_2 oznacza rodnik alkoksylowy, metylowy, chlorowec lub grupę nitrową.

Znane metody otrzymywania związków o wzorze ogólnym 1, w którym podstawniki mają wyżej podane znaczenie polegają na reakcji kondensacji 2-metylobenzoksazolu z aldehydami aromatycznymi w obecności kwasu bornego co podali J. Y. Postovskiej, R. W. Pushkina, S. A. Mazalov w Zhurn. Obsheh. Khim. 32. 2617-24 (1962), lub w obecności amidku sodu w środowisku dwumetyloformamidu według V. Dryanska, C. Ivanov, Dok. Bolg. Akad. Nauk 23 (10) 1227-30 (1970), lub w obecności wodnego roztworu wodorotlenku sodu w środowisku sulfotlenku dwumetylu, metodę tę opisano przez V. Dryanska, C. Ivanov w Synthesis 37-8 (1976). Sposobem tym otrzymuje się mieszaninę dwóch pochodnych trudnych do rozdzielania.

Inna metoda polega na wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji jednopodstawionych amidów kwasów cynamonowych, co opisano w patencie W. Brytani Nr. 967483 i RFN Nr. 1119865. Otrzymane związki stosowano jako rozjaśniacze optyczne. Powyższe metody charakteryzują się długim czasem reakcji rzędu 8—24 godzin oraz wydajnością procesu nie przekraczającą 60% wydajności teoretycznej. Metoda z użyciem amidku sodowego wymaga ponad-

2

to bezwodnego środowiska reakcji. Zamykanie pierścienia benzoksazolu ma także miejsce poprzez znane przegrupowanie Beckmanna aldoksymów i katoksymów co opisano przez Donaruma G., Heldt W. Z., w Organic Reactions Vol 11 3 (1961).

Omawiane na wstępie metody otrzymywania pochodnych 2-styrylobenzoksazolu z uwagi na długi czas reakcji jak również na trudność rozdzielania produktów końcowych, były wskazaniem do opracowania nowego sposobu wytwarzania związków o ogólnym wzorze 1.

Sposobem według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1, w którym podstawniki R_1 , R_2 , R_3 zostały omówione powyżej otrzymuje się na drodze przegrupowania oksymów 2'-hydroksychalkonów o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie. Przegrupowanie to prowadzi się w środowisku bezwodnych eterów parafinowych lub dioksanu w temperaturze -10° — $+25^\circ$ w czasie 6 godzin pod działaniem pięciocchloru fosforu. Po usunięciu eteru i dodaniu wody z dodatkiem kwasu mineralnego przeprowadza się ekstrakcję rozpuszczalnikami organicznymi. Pozostałość po usunięciu rozpuszczalnika oczyszcza się przez krystalizację.

Sposób ten charakteryzuje się elementem nowości, jakim jest zastosowanie jako produktów wyjściowych nowych, nieopisanych, α , β — nienasyconych oksymów zawierających w pozycji 2 pierścienia benzenowego grupę OH. α , β — niena-

sycone oksymy są związkami bardzo reaktywnymi i ulegają znanej reakcji przegrupowania Beckmanna z utworzeniem znanych pochodnych 2-styrylobenzoksazolu co w sposób jednoznaczny pozwoliło ustalić ich konfigurację jako typu (E). A zatem nieoczekiwanie okazało się, że tylko oksymy 2'-hydroksychalkonów o konfiguracji (E) mogą być produktami wyjściowymi do wytwarzania pochodnych 2-styrylobenzoksazolu. W wyniku zastosowania omówionych powyżej substratów wyjściowych uzyskano zwiększenie wydajności do średniej 70% oraz skrócenie czasu reakcji do 6 godzin.

Otrzymane sposobem według wynalazku związki posiadają działanie bakteriobójcze i bakteriostatyczne oraz znajdują zastosowanie jako półprodukty do syntezy środków leczniczych działających na ośrodkowy układ nerwowy o spodziewanym działaniu antyepileptycznym.

Poniżej podano przykłady wykonania sposobu według wynalazku w których części i procenty oznaczają części i procenty wagowe, a stopnie temperatury podano w stopniach Celsjusza.

Przykład I. 0,5 części (0,002 mola) oksymu 2'-hydroksy-4-metoksychalkonu rozpuszczono w 17 częściach bezwodnego eteru etylowego po czym roztwór schłodzono do temperatury poniżej -5° , dodano porcjami 0,3 części (0,0024 mola) pięciochlorku fosforu i pozostawiono w temperaturze pokojowej na okres 6 godzin. Następnie usunięto eter do pozostałości dodano 50 części wody zawierającej 5 części lodowatego kwasu octowego i ekstrahowano eterem etylowym 3 razy po 15 części. Ekstrakt eterowy osuszono. Pozostałość po usunięciu eteru oczyszczano przez krystalizację z etanolu. Otrzymane 0,3 części (65% wydajności teore-

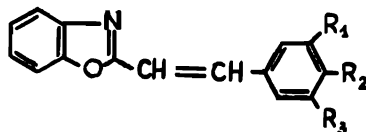
tycznej) 2-/p-metoksystyrylo/benzoksazolu o temperaturze topnienia $138-139^{\circ}$.

Przykład II. Postępując sposobem opisanym w przykładzie I użyto 0,4 części (0,0016 mola) oksymu 2'-hydroksy-4-metylochalkonu i otrzymano 0,25 części (67% wydajności teoretycznej 2-/p-metylostyrylobenzoksazolu) o temperaturze topnienia $130-131^{\circ}$.

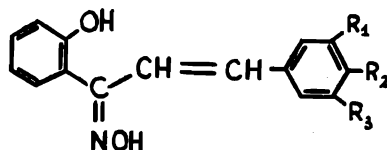
Przykład III. 0,5 części (0,0016 mola) oksymu 2'-hydroksy-4-etoksychalkonu rozpuszczono w 15 częściach bezwodnego dioksanu po czym roztwór schłodzono do temperatury poniżej -5° , dodano porcjami 0,3 części (0,0024 mola) pięciochlorku fosforu i pozostawiono w temperaturze pokojowej na okres 6 godzin. Następnie usunięto dioksan do pozostałości dodano 50 części wody zawierającej 5 części lodowatego kwasu octowego i ekstrahowano eterem etylowym 3 razy po 15 części. Ekstrakt eterowy osuszono. Pozostałość po usunięciu eteru oczyszczano przez krystalizację z etanolu. Otrzymano 0,35 części (76% wydajności teoretycznej) 2-/p-etoksystyrylobenzoksazolu) o temperaturze topnienia $119-120^{\circ}$.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania 2-styrylobenzoksazolu o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają atom wodoru lub rodnik alkoksylowy, zaś R_3 oznacza rodnik alkoksylowy, metylowy, atom chlorowca lub grupę nitrową, znamienny tym, że oksymy 2'-hydroksychalkonów o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 mają wyżej podane znaczenie poddaje się przegrupowaniu, korzystnie w obecności pięciochlorku fosforu w środowisku eterów parafinowych lub dioksanu.



WZOR 1.



WZOR 2