



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 07. I. 1965) (P 119 276

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 25. IX. 1967

Kl. 12 p, 3

MKP C 07 d 87/06

MK

UKD

Współtwórcy wynalazku: Tadeusz Urbański, Daniela Gürne, Ireneusz Szczerek, Marian Mordarski

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

**Sposób otrzymywania nowych pochodnych 5-nitrotetrahydro-1, 3-
-oksazyny podstawionych w pozycji 2, 3 i 5**

1

Trójpodstawione pochodne 5-nitrotetrahydro-1,3-
-oksazyny nie są dotychczas znane w literaturze
technicznej.

Jedyną publikacją wykazującą pewne podobień-
stwo do metody otrzymywania trójpodstawionych
pochodnych 5-nitrotetrahydro-1,3-oksazyny jest pra-
ca T. Urbańskiego i H. Piotrowskiej (Roczniki
Chemii 31, 553/1957) dotycząca kondensacji 2-nitro-
-2-hydroksy-metylopentyloaminy z aldehydami ali-
fatycznymi i aromatycznymi, w wyniku której
otrzymano dwupodstawione pochodne 5-nitrotetra-
hydro-1,3-oksazyny.

Wynalazek dotyczy sposobu otrzymywania no-
wych pochodnych 5-nitrotetrahydro-1,3-oksazyn
podstawionych w pozycji 2, 3 i 5, o przedstawio-
nym na rysunku wzorze, w którym R oznacza
rodnik metylowy, etylowy lub n-propylowy, R' oz-
nacza rodnik metylowy lub etylowy, cykloheksy-
lowy lub benzylowy, R'' oznacza grupę metylową,
izobutylową lub styryl lub cykloheksylspiro.

Niektóre z tych pochodnych posiadają bardzo
silne właściwości przeciwrakowe (nawet w stęże-
niu 10 µg/ml hamują całkowicie wzrost komór-
rek raka).

Badania właściwości przeciwrakowych prowa-
dzono zmodyfikowaną metodą Miyamury opisa-
ną przez S. Slopka, H. Mordarską, T. Urbań-
skiego, B. Skowrońską-Serafin i H. Dąbrowską,
Bull. Acad. Polon. Sci. Ser. Sci. chim. geol. et
georg. 6, 355 (1958).

2

Sposobem według wynalazku oksazyny według
wzoru przedstawionego na rysunku otrzymuje się
poddając reakcji 2-alkilo-2-nitro-3-N-R'-aminopro-
panol-1, gdzie R' oznacza rodnik metylowy, ety-
lowy, cykloheksylowy lub benzylowy z odpowied-
nim aldehydem bez rozpuszczalnika. Produkty cie-
kle wydziela się w postaci chlorowodorów. Jako
aldehydy stosuje się aldehyd octowy, przy czym
otrzymuje się pochodną oksazyny o wzorze przed-
stawionym na rysunku, w którym R" = metyl, lub
aldehyd izowalerianowy, przy czym otrzymuje się
pochodną oksazyny o wzorze przedstawionym na
rysunku, w którym R" = izobutyl, albo aldehyd
cynamonowy, przy czym otrzymuje się związek
o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym
R" = styryl. Należące do tych pochodnych 2-cyklo-
heksylo-(spiro)-5-nitro-5-alkilotetrahydro-1,3-oks-
azyny otrzymuje się z 2-nitro-2-alkilo-3-aminopro-
pan-i-olu i cykloheksanonu, przy czym kondensa-
cję prowadzi się w dowolny sposób, korzystnie
przez azeotropowe oddestylowanie wody z benze-
nem w obecności katalitycznych ilości kwasu p-to-
luenosulfonowego i trójetyluaminy. Pozostały nad-
miar cykloheksanonu oddestylowuje się pod
zmniejszonym ciśnieniem. Analogiczna reakcja cy-
klizacji zachodzi również przy stosowaniu cyklo-
pentanonu zamiast cykloheksanonu.

Przykład I. Do 1 mola 2-n-propylo-2-nitro-
-3-N-cykloheksyloaminopropanolu-1 dodaje się 2
mole aldehydu octowego. Mieszanina ogrzewa się

samorzutnie i wydziela się woda. Po kilku godzinach dodaje się eteru i suszy nad siarczanem sodu. Eter oddestylowuje się, a pozostałość krystalizuje się z metanolu lub etanolu. Otrzymuje się 2-metylo-3-cykloheksylo-5-n-propylo-5-nitrotetrahydro-1,3-oksazynę o temperaturze topnienia 69—70°C. Wydajność wynosi 36%.

Przykład II. Do 1 mola 2-etylo-2-nitro-3-N-cykloheksyloaminopropanolu-1 dodaje się 1,1 mola aldehydu izowalerianowego. Mieszaninę ogrzewa się do 50°C, a po ochłodzeniu dodaje się eteru i suszy nad siarczanem sodu. Eter oddestylowuje się, a pozostałość krystalizuje się z metanolu lub etanolu. Otrzymuje się 2-izo-butylo-3-cykloheksylo-5-etylo-5-nitrotetrahydro-1,3-oksazynę o temperaturze topnienia 87—89°C. Wydajność wynosi 67%.

Przykład III. Do 1 mola 2-etylo-2-nitro-3-N-cykloheksyloaminopropanolu-1 dodaje się 1,1 mola aldehydu cynamonowego. Mieszaninę ogrzewa się do 50°C, a po ochłodzeniu dodaje się eteru i suszy nad siarczanem sodu. Eter oddestylowuje się, a pozostałość krystalizuje się z metanolu lub etanolu. Otrzymuje się 2-styrylo-3-cykloheksylo-5-etylo-nitrotetrahydro-1,3-oksazynę o temperaturze topnienia 115—117°C. Wydajność wynosi 54%.

Przykład IV. 1 mol 2-etylo-2-nitro-3-aminopropanolu-1 i 1,1 mola cykloheksanonu ogrzewa się w benzenie (z dodatkiem katalitycznych ilości kwasu p-tolueno-sulfonowego i trójetyloaminy) Wodę oddziela się azeotropowo. Produkt po oddestylo-

waniu benzenu i cykloheksanonu pod próżnią krystalizuje się z etanolu. Temperatura topnienia produktu wynosi 50—52°C. Wydajność 2-(spiro)-cykloheksylo-5-etylo-5-nitrotetrahydro-1,3-oksazyny wynosi 60%.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób otrzymywania nowych pochodnych 5-nitrotetrahydro-1,3-oksazyny podstawionych w pozycji 2, 3 i 5 o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza rodnik metylowy, etylowy lub n-propylowy, R' oznacza rodnik metylowy, etylowy, cykloheksylowy lub benzylowy, R'' oznacza rodnik metylowy lub izo-butyłowy, styryl lub cykloheksyl-spiro, **znamienny tym**, że 2-alkilo-2-nitro-3-N-R'-aminopropanol-1, w którym R' ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z aldehydem octowym, otrzymując pochodną oksazyny w której R'' oznacza rodnik metylowy lub z aldehydem izowalerianowym otrzymując pochodną oksazyny, w której R'' oznacza rodnik izobutyłowy albo z aldehydem cynamonowym otrzymując pochodną oksazyny, w której R'' oznacza rodnik styrylowy, albo w celu otrzymania 2-(spiro)-cykloheksylo-5-alkilo-5-nitrotetrahydro-1,3-oksazyny poddaje się reakcji 2-alkilo-2-nitro-3-aminopropanol-1 z cykloheksanonem lub cyklopentanone w środowisku benzenu, przy czym kondensację prowadzi się w dowolny sposób, korzystnie przez azeotropowe oddestylowanie wody z benzenem.

