

Case 3-2570⁺



350.953

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE ARENO-OXAZINONA", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY, A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La invención se refiere a un nuevo procedimiento mejorado para la preparación de compuestos de la areno-oxazinona.

5. Ciertos compuestos de areno-oxazinona, especialmente compuestos de la 4,5-benzo-1,3-oxazinona(4), que lleva en posición 2 un radical o-hidroxifenílico, con productos intermedios valiosos para la fabricación de agentes protectores anti-actínicos de la clase de la orto-hidroxifenil-s-trizina. Los compuestos de la 4,5-benzo-1,3-oxa-

**POOR
QUALITY**



- zinona(4), sustituido en posición 2 por radicales arílicos, se han preparado hasta ahora, mediante un procedimiento en dos fases, partiendo, por ejemplo, de la amida del ácido salicílico y transformándola por medio de ácidos carboxílicos aromáticos en solución piridínica en orto- o bien N-acilsalicil-amidas y estas, después de aisladas y purificadas en xilol o anisol hirvientes y bajo la acción de ácido clorhídrico gaseoso, se convierten en los correspondientes compuestos de benzo-oxazinona, purificando del modo usual los productos intermedios acilamídicos y las benzo-oxazinonas. A modo de ejemplo, A. Mustafá y otros describen en J. Am. Chem. Soc. 79, 3846 (1957), la preparación de dichas benzoxazinonas, utilizando como materiales de partida que conducen a la 2-(4'-metil, o 4'-metoxi-fenil)-4H-1,3-benzoxazinona-(4), obteniéndose rendimientos máximos en benzoxazinona, del 61% del valor teórico, referido al producto inicial de salicilamida.

- Parecía deseable, pues encontrar un procedimiento que suministrase las benzoxazinonas antes citadas y compuestos análogos, con un número reducido de fases y mejor rendimiento que el que da el procedimiento hasta ahora conocido utilizando productos sustituidos iniciales apropiados.

- Se encontró entonces, con sorpresa, que: compuestos de oxazinona de la fórmula general I



en cuyas fórmulas R y A tienen la significación dada anteriormente y X la de cloro o bromo, aumentando la temperatura y con desdoblamiento y eliminación de agua. De este modo no precisa el aislamiento y purificación de los productos intermedios y la sustancia final de la fórmula I se obtiene, además, con rendimientos considerablemente mayores y con mayores y con mayor pureza.

5. R, en la fórmula I significa ante todo, el radical de un solo núcleo o de un sistema cíclico condensado en 2 o 3 núcleos. Para ello se prefieren especialmente, los radicales fenílico, naftílico, furílico y tienílico.

10. A, en la fórmula I significa, con preferencia, un sistema cíclico de un solo núcleo o de dos o tres núcleos condensados. Los radicales fenílico o naftilénico son los particularmente preferidos.

15. Como sustituyentes inalterables, bajo las condiciones del procedimiento, los radicales A y R pueden contener, por ejemplo, halógenos hasta el número atómico 35, como fluor, cloro o bromo, o bien, eventualmente, grupos alquílico, cicloalquílico o arílico sustituidos, grupos amino o hidroxílico alcoilados o acilados, grupos carboxílicos libres o esterificados, grupos de éster del ácido sulfónico, así como grupos amido-sulfónicos o amido carboxílicos, eventualmente sustituidos en el nitrógeno.



Los sustituyentes no ionógenos del radical R, no se encuentran en posición orto respecto al anillo oxacínico.

- Como sustituyentes en A o en R, los grupos alquílicos pueden ser de cadena lineal o ramificada y tienen de 1 a 18, con preferencia de 1 a 10 átomos de carbono. Se trata pues, del grupo metílico, etílico, isopropílico, octílico, terciario o decílico. Los grupos alquílicos pueden ser sustituidos por ejemplo, por grupos arílico.
5. Ejemplos de tales grupos alquílicos sustituidos son, el grupo bencílico y el grupo fenil-etílico.
- 10.

- Los grupos cicloalquílicos como sustituyentes de A y R presentan, con preferencia de 7 a 10 átomos de carbono. Son ejemplos los grupos ciclohexílico y metilciclohexílico.
- 15.

Los grupos arílicos como sustitutivos de A o R son, especialmente, los de la serie bencénica con 6 o más átomos de carbono, como el grupo fenílico o bien, un grupo metilfenílico, clorofenílico o metoxifenílico.

- Si A o bien R contienen grupos hidroxílicos o amínicos alcoilados, estos radicales alquílicos representan especialmente, un grupo alquílico o alquenílico, eventualmente sustituido. Los grupos alquílicos presentan de 1 a 18, o mejor, de 1 a 12 átomos de carbono. Como susti-
- 20.



- tuyentes usuales de los grupos alquílicos, entran en consideración, por ejemplo, halógenos como fluor, cloro o bromo, grupos arílico, hidroxílico eterificado, nítrílico, así como grupos carboxílicos libres o transformados. Entre
5. los grupos carboxílicos transformados se comprenden, ante todo, los grupos éster-carboxílicos, aunque también los grupos amidocarboxílicos; entre estos últimos son preferidos los grupos amido-alquilcarboxílicos, especialmente aquellos con nítrógeno amídico terciario. Son ejemplos para
10. los grupos alquílicos de sustitución ulterior, los grupos 2-cloro- o bromo-etilo, bencilo, 1-feniletilo, metilbencilo, 2-metoxietilo, 2-etoxi-etilo, 2-cicloexil-oxietilo, 2-cianetilo, carboximetilo, carbometoximetilo, carbo-octoxietilo, carbodecil-oximetilo y N,N-dimetilcarbamoilmetilo.
15. Entre los grupos alquénílicos son particularmente preferidos, los grupos Δ^2 -propenílicos, que pueden estar sustituidos por grupos alquílicos inferiores.
- Si A o R contienen grupos amino o hidroxilo acilados, estos radicales acílicos se derivan especialmente,
20. de un ácido carboxílico con 1 a 18, o con preferencia 1 a 10 átomos de carbono, con lo que el radical de ácido carboxílico puede estar sustituido, especialmente, por grupos carboxílicos, carboalcoxi inferiores o alcoxi inferiores. El radical acílico puede derivar también, de un ácido carboxílico
25. ciclo-alifático con 6 a 8 átomos de carbono, de



- un ácido carboxílico aralifático de 8 a 10 átomos de carbono o de un ácido carboxílico aromático, en este último caso, especialmente, de un ácido carboxílico de la serie bencénica con 7 a 11 átomos de carbono. Puede consistir
5. también en un radical monoéster del ácido carbónico con 2 a 11 átomos de carbono. De esto son ejemplo: los grupos acetilo, propionilo, estearoilo, acroloilo, beta-carboxi-
propionilo, beta-metoxi-, -etoxi-, o exiloxicarbonilpro-
pionilo, butoxi-acetilo, -metoxipropionilo, fenilacetilo,
10. benzoilo, clorobenzoilo, metilbenzoilo, metoxibenzoilo, butilbenzoilo, o-carboxibenzoilo, metoxicarbonilo, etoxicar-
bonilo, butoxicarbonilo, deciloxicarbonilo, cicloexiloxicar-
bonilo, benciloxicarbonilo, fenoxicarbonilo, clorofenoxicar-
bonilo, o cresiloxicarbonilo o los radicales de los ácidos
15. crotónico, cicloexanocarboxílico o cinámico.

- Los grupos de ésteres de ácido carboxílico y de ácido sulfónico como sustituyentes de A y R se derivan, por ejemplo, de alcanales o alquenoles de cadena recta o rami-
ficada, eventualmente sustituida. Los alcoholes presentan
20. con preferencia de 1 a 18 átomos de carbono. Son ejemplos: metanol, etanol, isopropanol, pentanol, octanol, decanol o bien octadecanol. Los alcoholes pueden ser sustituidos,
por ejemplo, los halógenos como fluor, cloro o bromo,
grupos arílicos con 6 o más átomos de carbono, grupos al-
25. coxi con 1 a 8 átomos de carbono o por grupos nitrílico,



Son ejemplos de tales alcoholes sustituidos: 2-fluor, 2-cloro o 2-bromo-etanol, 4-clorobutanol, 2-metoxi-, 2-etoxi-, o 2-octoxietanol, alcohol bencílico o bien 2-feniletanol.

5. Como alquenoles se consideran preferentemente, los que tienen de 3 a 6 átomos de carbono, como por ejemplo, el alcohol alílico o el metalílico.

10. Si A o R contienen grupos amido-carboxílicos o amido-sulfónicos, estos pueden ser sustituidos en el nitrógeno por los mismos radicales que derivan de los alcoholes citados más arriba.

El radical R puede ser sustituido, también por grupos nitro o hidroxilo, sitándose los grupos hidroxilo, con preferencia, en posición orto respecto a R.

15. Para la ejecución del procedimiento según la invención, por cada equivalente del compuesto de partida de la fórmula III, se toma, aproximadamente, 0,8 a 1,5 o mejor 1,1 equivalentes del compuesto inicial de la fórmula II.

20. Para la reacción, a la amida de la fórmula III en estado de fusión se le agrega el cloruro de ácido de la fórmula II, eliminando el agua formada por efecto de un vacío, por ejemplo, de 10-100 Tor.. Se consiguen mejores rendimientos colocando la amida en un disolvente aprótico, hirviendo y agregando lentamente, gota a gota, el clo-



ruro de ácido de la fórmula II. Si este cloruro de ácido de la fórmula II es sólido a temperatura ambiente, es conveniente entonces, disolverlo en el mismo disolvente aprótico y añadir gota a gota la solución. Simultáneamente, junto con el disolvente aprótico que actúa como agente de arrastre de agua, se elimina azeotrópicamente de la mezcla en reacción el agua.

- 5.
- Como disolventes apróticos entran en consideración, por ejemplo, hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos, eventualmente sustituidos, así como éteres de elevado peso molecular. Como hidrocarburos alifáticos se mencionan: la ligroína y el heptano; como hidrocarburos cicloalifáticos, el ciclohexano. Los hidrocarburos alifáticos pueden tener halógenos como sustituyentes. Son ejemplos: el tetracloruro de carbono, el tetracloroetileno o bien el 1,1,2-tricloroetano. Los disolventes aromáticos que pueden ser empleados como disolventes apróticos son, por ejemplo: benceno, tolueno o bien, o-, m- y p-xilol. Pueden emplearse también hidrocarburos aromáticos nitrados como el nitrobenceno, o bien éteres de hidrocarburos aromáticos como el anisol. Como disolventes apróticos se consideran también los hidrocarburos aromáticos con sustituyentes en el núcleo, distintos unos de otros, como m-bromotolueno y p-clorotolueno. Además pueden utilizarse también, como disolventes apróticos, éteres alifá-
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



5. ticos con, por lo menos, 8 átomos de carbono, como el éter dibutílico o el éter etilexílico. Los mejores resultados se obtienen según el procedimiento de la invención, cuando se emplean disolventes cuyo punto de ebullición está comprendido en la zona entre los 100 y los 200°C.

10. Se obtienen rendimiento particularmente buenos añadiendo a la mezcla reaccionante un acelerador de dicha reacción, en cantidad de 0,01 a 0,2 fracciones de equivalente con referencia al producto de partida de la fórmula III. Como acelerantes entran en consideración, especialmente, bases nitrogenadas terciarias, por ejemplo, aminas terciarias de cadena abierta, como trinetilamina, trietilamina, dietilamina o dietilamina; aminas cíclicas terciarias como la trietilen-diamina, N-alquil-morfolina, 15. N-alquillpiperadina, N,N-dialquillpiperacina o quinoclidina; iminas cíclicas como piridina o quinolina, así como amidas terciarias de ácidos grasos inferiores como dietilformanida o dietilacetanida. A menudo es conveniente añadir acelerantes en el transcurso de la reacción.

20. La reacción ha terminado tan pronto como cesa la destilación de agua. En general, la oxazinona de la fórmula I cristaliza ya al enfriarse, prácticamente en forma pura. En muchos casos, es conveniente eliminar el disolvente por rectificación al vacío y las impurezas del 25. residuo, con un disolvente de mayor polaridad, como por



ejemplo, éter dietílico, acetona, metiletilcetona, acetato de etilo, dioxano, tetrahidrofurano, metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, éter monometílico del etilenglicol, cloroformo, ácido acético glacial o dimetilformamida.

5. Las sustancias de partida de las fórmulas II y III necesarias se preparan según los métodos generales ya conocidas. Son sustancias de partida apropiadas de la fórmula II, el cloruro o bromuro del ácido benzoico; el ácido 4-cloro-, 2,4-dicloro-, 2-metil-3,5-dimetil-, 4-etil-, 3-cicloexil-, 4-bencil-, 4-fenil-, 2-hidroxi-, 2,4-dinitroxi-, 4-octoxi-, 4-acetoxi-, 4-etoxicarboniloxi-, 4-dietilamino; 3-acetilamino-, 4-metoxicarbonil-, 3-N,N-dietilsulfonanido-benzoico ácido tiofan-3-carboxílico, ácido furan-2-carboxílico, ácido naftalín-1-carboxílico, ácido naftalín-2-carboxílico o bien ácido metil-naftalín-2-carboxílico.
- 10.
- 15.

- Sustancias de partida adecuadas de la fórmula III, son por ejemplo: salicilánida, 2-hidroxi-5-cloro-, 2-hidroxi-3,5-dimetil-, 2-hidroxi-3-tercibutil-, 2-hidroxi-4-bencil-2-hidro-3-tercibutil-, 2-hidroxi-4-bencil-, 2-hidroxi-5-cicloexil-, 2-hidroxi-5-fenil-, 2-hidroxi,4-metoxi-, 2-hidroxi-etoxi-, 2-hidroxi-4-acetoxi-, 2-hidroxi-4-etoxicarboniloxi-, 2-hidroxi-4-dimetilamino-, 2-hidroxi-4-benzoilamino-, 2-hidroxi-4-etoxicarbonil-, 2-hidroxi-5-dietilamino-carbonil-, 2-hidroxi-4-N,N-dietilsulfonanido-benzamisa, o
- 20.
- 25.



bien, la amida del ácido 2-hidroxi-3-naftoico, del ácido 1-hidroxi-2-naftoico, del ácido 2-hidroxi-1-naftoico, del ácido 1-cloro-2-hidroxi-3-naftoico o bien, la amida del ácido 1-hidroxi-4-cloro-2-naftoico.

5. Los ejemplos siguientes aclaran la invención más detalladamente. En ellos la temperatura viene indicada en grados Celsius.

Ejemplo 1

10. A una mezcla de 68,5 g de amida del ácido 2-hidroxi-benzoico, 100 cc de xilol y 5 cc de piridina, se añaden gota a gota, bajo reflujo, en el intervalo de 3 horas, 77,5 g de cloruro de benzoilo, separando el agua formada mediante un embudo decantador. Después de haber añadido cerca de la mitad del cloruro de ácido, se agregan
15. de nuevo 5 cc de piridina. Luego se calienta la mezcla bajo reflujo hasta que la fase acuosa ya no aumenta en el embudo decantador. La mezcla reaccional se libera del disolvente por el vacío de trompa de agua y el residuo se trata con 200 cc de metanol, se mezcla y luego se aspira.
20. Después de secado al vacío a 90° se obtienen 86 g de 2-fenil-4H-1,3-benzoxazinona-(4), de punto de fusión 97-99°. Después de recristalizar dos veces en ligroína, el compuesto funde a 102-103°.



Ejemplo 2

34,3 g de anida del ácido 2-hidroxibenzoico, 2 cc de piridina y 200 cc de ligroína se tratan, bajo reflujo, gota a gota, con 38,8 g de cloruro de benzoilo, separando el agua formada. Terminada la eliminación de ésta, la mezcla en reacción se elabora como se ha descrito en el ejemplo 1. Se obtienen 42 g de 2-fenil-4H-1,3-benzoxazinona-(4) con punto de fusión 96-98°.

Si en el ejemplo anterior, en vez de 200 cc de ligroína, se emplea la cantidad indicada de uno de los disolventes incluidos en la tabla siguiente, se obtienen, con el mismo método operatorio, los siguientes rendimientos en 2-fenil-4H-1,3-benzoxazinona-(4):

Tabla

	cc	Disolvente	rendimiento en g
15.	200	Tetracloroetileno	42,5
	150	Eter dibutílico	33,0
	300	Tolueno	44,0
	100	Clorobenceno	47,0
20.	100	o-Diclorobenceno	48,0



Ejemplo 3

- Una mezcla de 68,5 g de amida del ácido 2-hidroxi-benzoico, 100 cc de xilol y 5 cc de piridina se hacen reaccionar bajo reflujo, durante dos horas y media, por
5. adición a gotas, con 89,5 g de cloruro de metoxibenzoi-
lo, eliminando el agua formada con embudo decantador. Después de añadir a gotas, casi la mitad del cloruro de ácido, todavía se agregan 5 cc más de piridina a la mezcla reaccional. Se calienta a reflujo hasta que ya
10. no aumenta la fase acuosa separada, se enfría la masa reaccional y se vierte agitando en 600 cc de iso-propa-
nol, con lo que la 2-(4'-metoxifenil)-4H-1,3-benzoxazi-
nona-(4) precipita en forma de cristales blancos. Es-
tos se filtran por succión, se lavan con isopropanol y se
15. secan. Se obtienen así 103 g del compuesto de oxazinona de punto de fusión 170-173°. Después de una recristali-
zación en el éter nononético de etilenglicol, el pun-
to de fusión aumenta hasta 175°.

20. Si la reacción antes descrita se efectúa sin adición de piridina, se obtienen, con el mismo método operativo, 91,5 g de 2-(4'-metoci-fenil)-4H-1,3-benzoxazi-
nona-(4).

Ejemplo 4

41,1 g de o-hidroxibenzanida se funden en un ma-



- traz a una temperatura de baño de 160°. Se establece un vacío de 90-100 Torr, y en el intervalo de 2 horas, se agregan gota a gota a la masa fundida, 61,5 g de cloruro de p-metoxibenzoilo. Luego, aún se mantiene la
5. mezcla durante 5 horas a 160°, aumentando el vacío a 12 Torr. La masa fundida se vierte en un mortero, se pulveriza una vez fría y se disuelve en éter monometílico de etilenglicol. Se obtienen 35,2 g de 2-(4'-metoxifenil)-4H-1,3-benzoxazinona-(4) impura. Tras dos recristalizaciones en éter monometílico de etilenglicol y una
10. recristalización en ligroína, el compuesto funde a 173-174°.

Ejemplo 5

- 13,7 g de 2-hidroxibenzanida, 1 cc de piridina
15. y 50 cc de xilol se hacen reaccionar, como se ha indicado en el ejemplo 1, con 19,2 g de cloruro de 4-clorobenzoilo. Al cesar la separación de agua se enfría la mezcla reaccional, se filtra al vacío y el residuo recristaliza en ligroína. Se obtiene así, 18 g de 2-(4'-clorofenil)-4H-1,3-benzoxazinona-(4) de punto de fusión 175-
20. 176°.



Ejemplo 6

- 13,7 g de 2-hidroxi-benzamida, 0,5 g de piridina y 50 cc de clorobenceno se hacen reaccionar y se elaboran con 17,8 de cloruro de 4-metilbenzoilo, tal como se describe en el ejemplo 1. Se obtienen 18,1 g de 2-(4'-metil-fenil)-4H-1,3-benzoxazinona-(4) que, una vez sometida a dos recristalizaciones en isopropanol, funde a 142°.

Ejemplo 7

10. 16,1 g de 2-hidroxi-4-metoxibenzamida, 1 cc de dimetilformamida y 50 cc de xilol, se hacen reaccionar y elaboran como se indica en el ejemplo 1, con 19,2 g de cloruro de 4-clorobenzoilo. Se obtienen así, 22,2 g de 2-(4'-clorofenil)-7-metoxi-4H-1,3-benzoxazinona-(4), que
15. recristalizada en etanol, funde a 210-211°.

- Si en este ejemplo, en lugar de la 2-hidroxi-4-metoxibenzamida, se emplea la cantidad equivalente de 2-hidroxi-4-etoxi-benzamida, y por lo demás, se procede como se ha indicado, se obtienen 22,8 g de 2-(4'-clorofenil)-7-etoxi-4H-1,3-benzoxazinona-(4), que después de
20. recristalizar en clorobenceno, funde a 189-190°.

Ejemplo 8

16,1 g de 2-hidroxi-4-metoxibenzamida se hacen



- reaccionar y se elaboran, como se ha indicado en el ejemplo 1, con 18,7 g de cloruro de 4-metoxibenzoilo. Se obtienen de este modo, 19,5 g de 2-(4'-metoxifenil)-7-metoxi-4H-benzoxazinona-(4), que tras recristalizar dos veces en metanol, funde a 183°.
- 5.

Ejemplo 9

- 13,7 g de hidroxibenzamida, 1 cc de quinolina y 50 cc de xilol se hacen reaccionar con 17 g de cloruro de 3-metilbenzoilo y se elabora como se indica en el ejemplo 1. Se obtienen 17,5 g de 2-(3-metil-fenil)-4H-1,3-benzoxazinona-(4) de punto de fusión 136°, tras recristalizar dos veces en ligroína.
- 10.

- Si en este ejemplo, en lugar del cloruro de 3-metilbenzoilo, se emplea la cantidad equivalente de cloruro del ácido difenil-4-carboxílico, se obtiene, operando de modo análogo, en vez de la citada benzoxazinona, 20 g de 2-(4'-fenil-fenil)-4H-1,3-benzoxazinona-(4) que, tras recristalizar dos veces en metiletiletetona, funde a 164°.
- 15.

20.

Ejemplo 10

137 g de 2-hidroxibenzamida, 10 cc de piridina y 300 cc de xilol, se hacen reaccionar con 230,5 g



- de cloruro de 2,4-diclorobenzoilo, tal como se indica en el ejemplo 1. Terminada la reacción, la mezcla reaccional, aún caliente, se diluye con doble cantidad de tolueno, enfriada y filtrada por aspiración. Se obtienen así,
5. 155 g de 2-(2',4'-dicloro-fenil)-4H-1,3-benzoxazinona-(4), que recristalizada en éter monometílico de etilenglicol, funde a 163°.

- Si en este ejemplo, en lugar del cloruro de 2,4-diclorobenzoilo se emplea la cantidad equivalente de cloruro de 2-metil- o bien de 2-metoxibenzoilo, procediendo por lo demás como se ha indicado, se obtiene, en lugar de la benzoxazinona citada, aunque con menor rendimiento, la 2-(2'-metil-fenil)-4H-1,3-benzoxazinona-(4), de punto de fusión 98-99°.
- 10.

15. Ejemplo 11

- 75,5 g de 2-hidroxi-3-metilbenzamida, 5 cc de quinolina y 100 cc de xilol, se hacen reaccionar y se elaboran, como indica el ejemplo 1, con 89,5 g de cloruro de 4-metoxibenzoilo. Se obtienen 95 g de 2-(4'-metoxifenil)-8-metil-4H-1,3-benzoxazinona-(4), que recristalizada en clorobenceno, funde a 193-194°.
- 20.

Empleando en este ejemplo, en lugar de 2-hidroxi-3-metilbenzamida, la cantidad equivalente de 2-hidroxi-3,5-dimetilbenzamida o bien, de 2-hidroxi-5-metilbenza-



- mida, procediendo como antes se ha indicado, se obtiene en vez de la benzoxazinona citada, 102 g de 2-(4'-metoxi-fenil)-6,8-dimetil-4H-1,3-benzoxazinona-(4) con punto de fusión de 230°, o bien 98 g de 2-(4'-metoxi-fenil)-6-metil-4H-1,3-benzoxazinona-(4) con punto de fusión de 197°.
- 5.

Ejemplo 12

- 56 g de 2-hidroxibenzamida, 4 cc de piridina y 80 cc de xilol se hacen reaccionar, como se indica en el ejemplo 1, con 85,2 de cloruro de 4-acetoxi-benzoilo.
10. Terminada la separación de agua, se extrae el xilol de la mezcla reaccional por aspiración con la trompa de agua y el residuo se vierte sobre acetona. Tras reposo prolongado, se separan 54 g de 2-(4'-acetoxi-fenil)-4H-1,3-benzoxazinona-(4), que por recristalización en el éter monomético de etilenglicol y ligroína, de puntos de fusión 152°.
- 15.

- Si en este ejemplo, en lugar del cloruro de 4-acetoxi-benzoilo se emplea la cantidad equivalente de cloruro de 4-etoxicarbonilbenzoilo y se procede como anteriormente, en vez de la benzoxazinona citada, se obtienen 67,5 g de 2-(4'-etoxi-carboniloxi-fenil)-4H-1,3-benzoxazinona-(4) que, recristalizada en ligroína, funde a 148-149°.
- 20.



Ejemplo 13

5. 68,5 g de 2-hidroxibenzamida, 5 cc de piridina y 50 cc de xilol se tratan, como se ha descrito en el ejemplo 1, con 102 g de cloruro de 4-nitrobenzoilo, disueltos en 100 cc de xilol caliente. Cuando cesa la separación de agua, la mezcla reaccional, todavía caliente, se filtra a la trompa y el residuo se lava con tolueno y se seca. La 2-(4'-nitro-fenil)-4H-1,3-benzoxazinona-(4) pesa 119,5 g y funde a 268°.

10.

Ejemplo 14

15. 13,7 g de 2-hidroxibenzamida y 30 cc de xilol se tratan, gota a gota, bajo reflujo, con una solución de 26 g de cloruro de 3-(N,N-dimetilsulfonamido)-benzoilo en 60 cc de xilol, eliminando luego el agua formada. Terminada la adición a gotas, se mantiene durante 4 horas bajo reflujo, extrayendo después el disolvente por vacío de trompa de agua. El residuo se mezcla con metanol, se aspira y se seca. De este modo se obtienen 19,1 g de 2-(3'-N,N-dimetil-sulfonamido-fenil)-4H-1,3-benzoxazinona
20. -(4), que recristaliza sucesivamente en tolueno, n-butanol y dimetilformamida, fundiendo entonces a 191-192°.

Ejemplo 15

12,2 g de 2-hidroxi-4-N,N-dimetilsulfonamidoben-



5. zamida, 2 cc de piridina y 50 cc de xilol se hacen reaccionar con 8,4 de cloruro de 4-metoxibenzoilo, y se elabora como se ha descrito en el ejemplo 1. Se obtienen 14 g de 2-(4'-metoxi-fenil)-7-N,N-dimetilsulfonamido-4H-1,3-benzoxazinona-(4), que recristalizada en metiletilcetona y dimetilformamida, funde a 250°.

10. Si en este ejemplo se sustituye la 2-hidroxi-4-N,N-dimetilsulfonamidobenzamida por la cantidad equivalente de 2-hidroxi-5-clorobenzamida o de 2-hidroxi-5-cicloexilbenzamida y se procede como se ha indicado, se obtiene, en lugar de la benzoxazinona citada, 9,8 g de 2-(4'-metoxifenil)-6-cloro-4H-1,3-benzoxazinona-(4), de punto de fusión 223° si se recristaliza en dimetilformamida, o bien 9 g de 2-(4'-metoxi-fenil)-6-cicloexil-4H-1,3-benzoxazinona-(4), que funde a 150° si se recristaliza en exano.

Ejemplo 16

20. 45 g de 2-hidroxi-5-metilbenzamida, 2 cc de piridina y 200 cc de xilol se hacen reaccionar con 46 g de cloruro de benzoilo y se elabora como se ha descrito en el ejemplo 1. Se obtienen así, 45,7 g de 2-fenil-6-metil-4H-1,3-benzoxazinona-(4), de punto de fusión 118°.

Si en este ejemplo, en lugar de la 2-hidroxi-5-metilbenzamida se emplean las cantidades equivalentes de



- 2-hidroxi-5-clorobenzamida, 2-hidroxi-4,5-dimetil-benzamida, 2-hidroxi-4-metoxi-benzamida, o bien 2-hidroxi-4-cloro-benzamida, procediendo por lo demás como anteriormente, se obtienen, en lugar de la 2-fenil-6-metil-4H-1,3-benzoxazinona; (entre paréntesis se indican los correspondientes: rendimiento, puntos de fusión y disolventes empleados para la recristalización):
5. 2-fenil-6-cloro-4H-1,3-benzoxazinona-(4) (50 g, 213°, metanol)
10. 2-fenil-6,7-dimetil-4H-1,3-benzoxazinona-(4) (30g, 163°, etanol)
- 2-fenil-7-metoxi-4H-1,3-benzoxazinona-(4) (36 g 142°, ácido acético glacial)
- 2-fenil-7-cloro-4H-1,3-benzoxazinona-(4) (43 g, 190°, acetona).

15. Ejemplo 17

27,4 g de 2-hidroxibenzamida, 2 cc de piridina y 50 cc de xilol se hacen reaccionar y se elaboran como en el ejemplo 1, con 27,4 g de cloruro del éster monomético del ácido tereftálico. Se obtienen así, 27 g de 2-(4'-carbometoxi-fenil)-4H-1,3-benzoxazinona-(4), que por recristalización repetida en o-diclorobenceno y en ligroína, funde a 200-201°.



Ejemplo 18

137 g de 2-hidroxibenzamida, 10 cc de piridina y 200 cc de xilol, se hacen reaccionar con 188 g de cloruro de hidroxibenzoilo y se elabora como en el ejemplo

- 5, 1. Se obtienen 215,5 g de 2-(2'-hidroxi-fenil)-4H-1,3-benzoxazinona-(4) con punto de fusión de 199-200°.

Si en este ejemplo, en vez de 10 cc de piridina se emplea la misma cantidad de uno de los acelerantes de reacción indicados en la adjunta Tabla, se obtiene la

10. 2-(2'-hidroxi-fenil)-4H-1,3-benzoxazinona-(4), con los rendimientos siguientes:

Tabla

Accelerante	Rendimiento en g
Dimetilaniilina	202
15. Trietilamina	198
N-etilmorfolina	209
Trietilendiamina	208

Ejemplo 19

35,6 g de 2-hidroxibenzamida, 2 cc de piridina y 200 cc de xilol, se tratan de una vez, bajo reflujo, con

- 20.



una mezcla de 50 g de cloruro de 4-N,N-dimetilamino-benzilo y 100 cc de xilol caliente, Se hierve hasta que toda el agua quede eliminada y se extrae el disolvente por vacío de trompa de agua. El residuo oleoso se trata con metanol y los cristales amarillos precipitados se filtran por aspiración. Se obtienen 12 g de 2-(4-N,N-dimetilaminofenil)-4H-1,3-benzoxazinona-(4) de punto de fusión 220°. Recristalizando en clorobenceno, el punto de fusión alcanza los 225°.

10.

Ejemplo 20

34,3 g de 2-hidroxibenzamida, 50 cc de xilol y 2,5 cc de piridina se hacen reaccionar con 37,5 de cloruro de ácido tiofen-2-carboxílico y se elabora como se describe en el ejemplo 1. Se obtienen 31,5 g de 2-tiofenil-(2')-4H-1,3-benzoxazinona-(4), que después de recristalizar en éter mononético de etilenglicol, funde a 161°.

20.

Si en este ejemplo, en lugar del cloruro del ácido tiofen-2-carboxílico, se emplea la cantidad equivalente de cloruro del ácido furan-2-carboxílico y se procede como se ha indicado, se puede aislar del producto bruto, aunque con rendimiento más reducido, la 2-furil-(2')-4H-1,3-benzoxazinona-(4), que después de recristalizar en exano presenta un punto de fusión de 115-116°.



Ejemplo 21

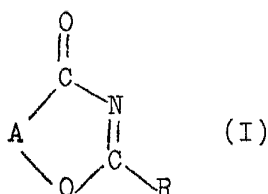
18,9 g de 2-hidroxi-naftalin-3-carboxilamida, 2 cc de dimetilformamida y 50 cc de clorobenceno se hacen reaccionar y se elaboran como en el ejemplo 1, con 18 g de cloruro de 4-metoxibenzoilo. Se obtienen 18 g de 2-(4'-metoxifenil)-4H-1,3-nafto-(3,2-e)-oxazinona-(4), que por doble recristalización en dimetilformamida, funde a 245°.



N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 2902/67 del 27 de Febrero de 1967.

5. 1. Procedimiento para la preparación de compuestos de arano-oxazinona de la fórmula general I,



en la que

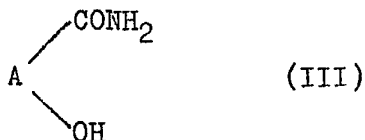
15. R significa el radical de un sistema de anillo mono o polinuclear, homocíclico o heterocíclico-aromático, que está encadenado sobre un anillo exento de nitrógeno con la posición 2' del anillo de oxazinona, y
20. A significa el radical de un sistema de anillo mononuclear o polinuclear homocíclico-aromático, cuyos sistemas de anillo pueden todavía contener eventualmente bajo las condiciones reaccionales, substituyentes inalterados, caracterizado porque un haluro de ácido de la



fórmula II



- Se condensa a temperatura elevada y bajo desdoblamiento y evacuación de hidrógeno y agua, con una amida de ácido o-hidroxicarboxílico de la fórmula III,
- 5.



- en cuyas fórmulas R y A tienen la significación arriba indicada y X significa cloro o bromo.
- 10.

2. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque R significa el radical de un sistema de anillo mononuclear o condensado, binuclear o trinuclear.

3. Procedimiento, según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque R significa un radical fenílico, naftílico, furílico o tienílico.
- 15.

4. Procedimiento, según la reivindicación 3, caracterizado porque el radical R está substituido eventualmente mediante halógeno, grupos alquílicos, cicloalquílico, fenílico, alcoxi, alquilamino, alcoxi carbonílico, alcoxycarboniloxi, alcanoiloxi, alcanoilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo,
- 20.



sulfamoilo, alquilsulfamoilo, nitro o hidroxí.

5. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque A significa el radical de un sistema de anillo mononuclear o condensado binuclear a trinuclear.

5. 6. Procedimiento, según las reivindicaciones 1 y 5, caracterizado porque A significa un radical fenilénico o naftilénico.

10. 7. Procedimiento, según la reivindicación 6, caracterizado porque el radical A está eventualmente substituido mediante halógeno, grupos alquílico, cicloalquílico, fenílico, alcoxi, alquilamino, alcóxicarbonílico, alcóxicarboniloxi, alcanoiloxi, alcanoilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, sulfamoilo o alquilsulfamoilo.

15. 8. Procedimiento, según las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque la reacción se realiza en presencia de 0,2 equivalentes de una base de nitrógeno terciaria o de una amida terciaria de un ácido graso inferior.

20. 9. Procedimiento, según las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque la reacción se realiza a temperatura hirviente en un disolventes orgánico aprótico que actúa como agente atrador de agua.

10. Procedimiento para la preparación de compuestos de arano-oxazinona.




- 29 -

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 29 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 26 de Febrero de 1968

p.a.


JAIME ISERN
Firmado: JOSE RODRIGUEZ